

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Andrea Fischer

**Epidemiologische Studie zum episodischen Kopftremor-  
Syndrom (Head bobbing) beim Dobermann**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde

der Tierärztlichen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Martina Wolf

aus Ulm

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Prof. Dr. Fischer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Köstlin

Univ.-Prof. Dr. Matiassek

Univ.-Prof. Dr. Dr. Erhard

Priv.-Doz. Dr. Reese

Tag der Promotion: 21.07.2012

Meiner Familie und meinem Freund

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>1.</b>	<b>Bewegungsstörungen.....</b>	<b>2</b>
1.1.	Hyperkinetische Bewegungsstörungen .....	2
1.2.	Hypokinetische Bewegungsstörungen .....	2
<b>2.</b>	<b>Tremor: Definition und Einteilung.....</b>	<b>2</b>
2.1.	Ruhetremor.....	3
2.2.	Aktionstremor.....	3
<b>3.</b>	<b>Unwillkürliche Bewegungsstörungen in der Veterinärmedizin.....</b>	<b>3</b>
3.1.	Unwillkürliche Muskelkontraktionen .....	3
3.2.	Unwillkürliche Bewegungsstörungen .....	4
<b>4.</b>	<b>Krankheiten in der Humanmedizin .....</b>	<b>4</b>
4.1.	Essentieller Tremor .....	4
4.1.1.	Klinisches Bild .....	4
4.1.2.	Pathophysiologie .....	5
4.1.3.	Genetik .....	5
4.2.	Morbus Parkinson .....	6
4.2.1.	Klinisches Bild .....	6
4.2.2.	Pathophysiologie .....	7
4.2.3.	Genetik .....	8
4.3.	Bobble head doll Syndrom.....	10
4.3.1.	Klinisches Bild .....	10
4.3.2.	Pathophysiologie .....	11
4.4.	Dystonie .....	11
4.4.1.	Zervikale Dystonie (Torticollis, Torticollis spasmodicus).....	12
4.4.1.1.	Klinisches Bild .....	12
4.4.1.2.	Pathophysiologie .....	13
<b>5.</b>	<b>Krankheiten beim Dobermann .....</b>	<b>14</b>
5.1.	Farbdilutions-Alopezie.....	14
5.2.	Kompulsive Verhaltensstörungen .....	15
5.3.	Von Willebrand Krankheit.....	15



---

5.4.	Narkolepsie.....	16
5.5.	Chronische Hepatitis .....	18
5.6.	Dilatative Kardiomyopathie .....	19
5.7.	Zervikale Spondylomyelopathie .....	20
5.8.	Episodischer Kopftremor (Head bobbing) .....	21
<b>6.</b>	<b>Episodische Bewegungsstörungen beim Hund .....</b>	<b>22</b>
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>27</b>
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>51</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>62</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>64</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>66</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>103</b>
<b>IX.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>128</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

%	Prozent
5HT	5-Hydroxytryptamin
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
CD4	Cluster of differentiation 4
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNM1	Dynamin 1
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
EEG	Elektroenzephalographie
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
ET	Essentieller Tremor
FGF20	Fibroblast Growth Faktor 20
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GIGYF2	GRB10 Interacting GYF Protein 2
HB	Head bobbing
Hcrtr2	Hypocretin-Rezeptor 2
Hz	Hertz
LRRK2	Leucine-Rich Repeat Kinase 2
MAO	Monoaminoxidase
MHC	Major Histocompatibility Complex
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine

---

MRT	Magnetresonanztomographie
NF-M	Neurofilament Medium
NT-proBNP	N-terminales B-Typ Natriuretisches Peptid
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
REM	Rapid Eye Movement
SNP	Single Nucleotide Polymorphismus
UCHL1	Ubiquitin C-terminale Hydroxylase L1
URL	Uniform Resource Locator
vWF	Von Willebrand-Faktor
vWK	Von Willebrand Krankheit
z. B.	zum Beispiel

## I. EINLEITUNG

Bewegungsstörungen (*movement disorders*) sind Krankheiten, die mit unwillkürlichen Bewegungen (Hyperkinesie) oder mit Störungen des willkürlichen Bewegungsablaufes (Hypokinesie, Akinesie) einhergehen. Sie sind in der Humanmedizin ein häufiges und sehr vielfältiges Problem. In vielen Fällen ist die Pathophysiologie noch nicht geklärt. Die bekannteste und häufigste Bewegungsstörung des Menschen stellt der Essentielle Tremor (ET) dar (BENITO-LEON, 2011; DE DEYN et al., 2011).

Spontan auftretende Tiermodelle stehen zunehmend im Fokus der Forschung. Bei Hunden manifestieren sich häufig dieselben oder ähnliche Krankheiten wie beim Menschen und stellen somit das ideale Modell für molekulargenetische Analysen dar. Rassehunde sind aufgrund des hohen Inzuchtkoeffizienten genetisch sehr viel weniger komplex als der Mensch. Zur Untersuchung des kompletten Genoms des Hundes sind wesentlich weniger Marker erforderlich als beim Menschen. Desweiteren sind für genetische Analysen beim Hund weniger Probanden notwendig. Voraussetzung hierfür ist allerdings die klare Phänotypisierung der Hunde um variable Formen und Krankheitsverläufe zu erkennen.

Beim Dobermann, Boxer und der Bulldogge ist das gehäufte Auftreten eines episodischen Kopftremors bekannt und wird als *Head bobbing Syndrom* bezeichnet (DE LAHUNTA et al., 2006; DE LAHUNTA & GLASS, 2009a). Es sind jedoch keine Daten zur klinischen Präsentation der Patienten, zum weiteren Krankheitsverlauf oder möglichen Ursachen zu finden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, das Vorkommen, das klinische Bild und den klinischen Verlauf beim Dobermann zu dokumentieren. Auch sollten mögliche strukturelle Veränderungen im Muskel- und Nervensystem der Hunde mit aufwendiger Diagnostik (inklusive Magnetresonanztomographie (MRT)) ausgeschlossen werden. Stammbaumanalysen betroffener Hunde sollten eine Aussage zu einer möglichen genetischen Veranlagung bringen. Das im Rahmen der Studie gesammelte Desoxyribonukleinsäure-Material (DNA) dient als Grundlage für folgende genetische Analysen.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Bewegungsstörungen**

Bewegungsstörungen werden in zwei Gruppen eingeteilt, in die Gruppe der hyperkinetischen und die der hypokinetischen Bewegungsstörungen (FAHN et al., 2007a; JANKOVIC, 2009). Epilepsien und Paresen aufgrund struktureller Veränderungen sind ausgeschlossen.

#### **1.1. Hyperkinetische Bewegungsstörungen**

Unter hyperkinetischen Bewegungsstörungen versteht man einen Überschuss an unwillkürlichen Bewegungen (Plus-Symptom). In diese Gruppe gehören folgende Syndrome und Krankheiten: Tremor, Chorea, Myoklonus, Dystonie, Ballismus/Hemiballismus, Tic, Tourette, *Startle-Disease*, tardive Dyskinesien, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin-Dyskinesien (DOPA), Restless-Leg-Syndrom, Asterixis, Ataxie, Akathisie (akut, tardiv) sowie Flexorspasmen (CEBALLOS-BAUMANN & CONRAD, 2005; FAHN et al., 2007a; JANKOVIC, 2009).

#### **1.2. Hypokinetische Bewegungsstörungen**

Hypokinetische Bewegungsstörungen zeichnen sich durch eine Verminderung bzw. Verarmung an Spontan- und Willkürmotorik (Minus-Symptom) aus. In diese Gruppe werden folgende Syndrome und Krankheitsbilder eingegliedert: Akinetisch-rigides Syndrom, Parkinson-Krankheit, Parkinson-Syndrom (Parkinsonismus), Bradykinesie, Akinesie, Hypokinesie, Rigidität/Rigor, Stiffman-Syndrom sowie Spastik (CEBALLOS-BAUMANN & CONRAD, 2005; FAHN et al., 2007a).

### **2. Tremor: Definition und Einteilung**

Tremor wird definiert als unwillkürliche rhythmische Bewegung (Schwingung, Zittern) eines Körperteils bei wechselnden oder simultanen Kontraktionen von agonistischen und antagonistischen Muskeln, die durch ein Signalmuster bestimmt werden, welches aus einer zentralen Oszillation stammt (ELBLE, 1996; DEUSCHL et al., 1998). In der Humanmedizin wird Tremor klinisch üblicherweise in folgende Gruppen eingeteilt: Ruhetremor und Aktionstremor, wobei letzterer in Halte-, kinetischer und isometrischer Tremor unterteilt wird

(DEUSCHL et al., 1998; ESCHWEILER et al., 2007).

### **2.1. Ruhetremor**

Ruhetremor tritt auf, wenn der betroffene Teil des Körpers aufliegt und somit nicht aktiv gegen die Schwerkraft arbeiten muss (z. B. Hand liegt auf Armlehne). Der Tremor entsteht unabhängig von willkürlicher Skelettmuskelkontraktion. Ruhetremor wird durch willkürliche Bewegung des betreffenden Körperteils unterdrückt (DEUSCHL et al., 1998).

### **2.2. Aktionstremor**

Aktionstremor tritt bei willkürlichen Muskelkontraktionen auf. Er wird in folgende Gruppen untergliedert: Haltetremor, kinetischer Tremor und isometrischer Tremor (DEUSCHL et al., 1998).

Ein Haltetremor tritt auf, wenn eine willkürliche Haltung gegen die Schwerkraft aufrecht erhalten wird (z. B. Arme gerade austrecken) (DEUSCHL et al., 1998).

Der kinetische Tremor tritt während willkürlicher Bewegungen auf (z. B. Schreiben, Tasse zum Mund führen). Zum kinetischen Tremor zählt auch der Intentionstremor, welcher bei zielgerichteten Bewegungen auftritt (DEUSCHL et al., 1998).

Isometrischer Tremor tritt als Ergebnis muskulärer Kontraktionen gegenüber einem festen stationären Objekt auf (z. B. die Hand zur Faust ballen) (DEUSCHL et al., 1998).

## **3. Unwillkürliche Bewegungsstörungen in der Veterinärmedizin**

Tremorsyndrome in der Tiermedizin sind nur in geringem Umfang beschrieben. Am häufigsten wird das Auftreten eines Tremors im Zusammenhang mit Kleinhirnerkrankungen beobachtet (DE LAHUNTA & GLASS, 2009b). Zwei verschiedene Ansätze zur Einteilung unwillkürlicher Bewegungsstörungen bei Tieren werden im Folgenden dargestellt.

### **3.1. Unwillkürliche Muskelkontraktionen**

Unwillkürliche Muskelkontraktionen werden anhand der Lokalisation weiter in zwei Untergruppen eingeteilt. In Gruppe 1 fallen Krankheiten der Muskulatur, während in Gruppe 2 Krankheiten des Nervensystems zu finden sind (DE LAHUNTA et al., 2006).

In der Gruppe der Muskelerkrankungen ist die Myotonie zu finden. Während in der Gruppe der Nervenerkrankungen der Tetanus, die Tetanie, der Myoklonus (sporadisch, repetitiv) und andere *movement disorders* (z.B. *Scottie cramp*) eingegliedert sind (DE LAHUNTA et al., 2006).

### **3.2. Unwillkürliche Bewegungsstörungen**

Bei diesem Ansatz werden unwillkürliche Bewegungsstörungen unterteilt in hyperkinetische, hypokinetische und paroxysmale Bewegungsstörungen (PODELL, 2004).

Unter hyperkinetische Bewegungsstörungen fallen sowohl neuromuskuläre Krankheiten (Myotonie, Tetanie, Myoklonus, Faszikulationen und Myokymie) als auch Krankheiten des zentralen Nervensystems. Diese werden weiter unterschieden in nicht-zerebelläre Tremorsyndrome (Myoklonus, Tetanus, essentiell, metabolisch, toxisch) und zerebelläre Tremorsyndrome (kongenital, postnatal, erworben). Paroxysmale Bewegungsstörungen werden hier weiter in epileptische Anfälle und paroxysmale Bewegungsstörungen, die nicht als Folge epileptiformer Aktivität auftreten, unterteilt (PODELL, 2004).

## **4. Krankheiten in der Humanmedizin**

### **4.1. Essentieller Tremor**

Der Essentielle Tremor (ET) stellt die häufigste Tremorerkrankung beim Menschen dar. In den meisten Fällen verläuft diese langsam progressiv und schränkt mit zunehmender Dauer die Lebensqualität ein (BENITO-LEON, 2011).

#### **4.1.1. Klinisches Bild**

Typisch beim ET ist ein bilateral symmetrischer Halte- oder kinetischer Tremor. Bei etwa 20 % der betroffenen Menschen manifestiert sich ET jedoch auch in Form eines Ruhetremors (COHEN et al., 2003). Die Frequenz des Tremors beträgt zwischen fünf und zwölf Hertz (Hz) (DEUSCHL et al., 1998). Im Krankheitsverlauf reduziert sich die Frequenz, wohingegen die Amplitude des Tremors eher zunimmt, und die Fähigkeit zielgerichtete Bewegungen auszuführen progressiv beeinträchtigt wird. Meistens sind die distalen oberen Extremitäten betroffen, häufig auch in Kombination mit dem Kopf. Desweiteren können auch nur der Kopf oder die Stimme betroffen sein. Isolierter Kopftremor kann als horizontaler (Nein-Nein-Tremor) und vertikaler (Ja-Ja-Tremor) Tremor auftreten.

In der Regel geht ET nicht mit anderen neurologischen Symptomen einher und wird deshalb als monosymptomatische Bewegungsstörung eingestuft, allerdings ist bei einigen wenigen Patienten eine begleitende geringgradige Ataxie und kognitive Dysfunktion beschrieben (ELBLE, 2002).

#### **4.1.2. Pathophysiologie**

In Blutproben von an ET erkrankten Menschen werden erhöhte Konzentrationen von Harman-Derivaten nachgewiesen. Dies führt zur Hypothese, dass es sich um einen metabolischen Defekt handeln könnte, welcher die Akkumulation von Neurotoxinen begünstigt (LOUIS et al., 2002a; LOUIS et al., 2010). Mittels metabolischem Bildgebungsverfahren (Magnetresonanztomographie) wurden reduzierte Werte intrazellulärer Metaboliten gemessen und somit als Hinweis auf zerebelläre neuronale Degeneration bewertet (LOUIS et al., 2002b). In histopathologischen Untersuchungen des Gehirns betroffener Menschen konnten teilweise Lewy-Körperchen im Hirnstamm im Bereich des *Locus coeruleus* nachgewiesen werden, analog zu den Befunden bei Parkinson und bei Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ. Die Mehrzahl der Fälle präsentiert sich jedoch ohne Einschlusskörperchen, in diesen zeigt sich hingegen eine reduzierte Anzahl an Purkinjezellen im Kleinhirn. Die Gruppe ohne Lewy-Körperchen zeigt auch ein deutlich niedrigeres Alter bei Krankheitsbeginn (LOUIS et al., 2007). Andere Studien wiesen Veränderungen der Aminosäurekonzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit und im Serum auf. Der Gehalt an  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), Glycin und Serin war erniedrigt und der Gehalt an Glutamat erhöht (MALLY et al., 1996). Andere Autoren zeigten Veränderungen mit Hilfe funktioneller Bildgebung an den thalamischen GABA-Rezeptoren (BOECKER & BROOKS, 1998). Ebenfalls wurde eine Beteiligung des inneren Olivenkerns am ET diskutiert (ELBLE, 1996; BOECKER & BROOKS, 1998).

#### **4.1.3. Genetik**

Aus der Namengebung „essentiell“ geht hervor, dass es sich dabei um eine Erkrankung ohne nachweisbare strukturelle Ursache handelt. Annähernd 50 % der Patienten berichten von weiteren betroffenen Personen in der Familienhistorie, was für eine genetische Komponente spricht (WHALEY et al., 2007). In genomweiten Assoziationsstudien wurde eine Assoziation zwischen kodierenden Gensequenzvarianten und ET nachgewiesen. Assoziierte Marker sind im LINGO1



Gen lokalisiert, welches im Sinne einer Hemmung die Regeneration von Axonen im zentralen Nervensystem, die Reifung von Oligodendrozyten und neuronales Überleben reguliert. Postuliert wird, dass LINGO1 überreguliert ist und somit Reparaturprozesse hemmt (STEFANSSON et al., 2009; THIER et al., 2010). Ebenfalls konnte eine Assoziation des LINGO1 Gens mit Morbus Parkinson nachgewiesen werden, was dafür spricht, dass LINGO1 ein zentraler Mechanismus bei diesen beiden Krankheiten sein könnte (VILARIÑO-GÜELL et al., 2010).

#### **4.2. Morbus Parkinson**

Morbus Parkinson, Parkinson-Krankheit oder Parkinson-Syndrom wurde nach seinem Entdecker James Parkinson benannt, welcher 1817 erste Fälle beschrieb (PARKINSON, 2002).

Parkinsonismus bezeichnet einen Symptomkomplex (z. B. Zittern, langsame Bewegungen), welcher durch verschiedene Krankheiten verursacht werden kann, und ist somit nicht gleichzusetzen mit Parkinson im eigentlichen Sinne. Parkinsonismus wird verursacht durch symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome (unter anderem posttraumatisch, vaskulär, entzündlich und toxininduziert), atypische Parkinson-Syndrome (z.B. Lewy-Körperchen-Demenz) oder auch Morbus Parkinson.

##### **4.2.1. Klinisches Bild**

Es können familiäre und sporadische (idiopathische) Formen von Morbus Parkinson unterschieden werden, häufiger sind sporadische Fälle. Morbus Parkinson ist eine chronisch progressive neurodegenerative Erkrankung, welche sich meist erst ab einem Alter von über 60 Jahren manifestiert (LANG & LOZANO, 1998). Typische motorische Symptome umfassen Bradykinesie, Ruhetremor, selten auch Aktionstremor, Rigor und posturale Instabilität (HUANG et al., 2004; BARTELS & LEENDERS, 2009b; CHEN & TSAI, 2010). Es kommt allerdings auch häufig zu nichtmotorischen Symptomen wie Hyposmia, Obstipation, kognitiver Einschränkung, Demenz und Schlafstörungen (BOSBOOM et al., 2004; WEINTRAUB et al., 2008; BARONE et al., 2009; AMARA et al., 2011). Mehrere Risikofaktoren wie Pestizide, Herbizide, Neurotoxine und Schwermetalle konnten identifiziert werden (GORELL et al., 1998; CHEN & TSAI, 2010). Einige Studien postulieren, dass Rauchen, Kaffee-

und Teetrinken das Risiko zu erkranken mindern sollen (NUTI et al., 2004; GALANAUD et al., 2005; HU et al., 2007).

#### 4.2.2. Pathophysiologie

Morbus Parkinson wird primär als eine Erkrankung des extrapyramidalen Systems eingestuft, vor allem der Basalganglien (Putamen, *Nucleus caudatus*, *Nucleus subthalamicus* und *Substantia nigra*). Bei der idiopathischen Parkinson-Krankheit steht der Verlust an Dopamin-produzierenden Zellen in der Substantia nigra im Vordergrund, was stark erniedrigte Dopaminwerte im Striatum zur Folge hat (CARLSSON, 1959b, 1959a; KAPP, 1992; HORNYKIEWICZ, 2006). Dies führt zu einer Dysorganisation des Basalganglien-Kreislaufes, welcher maßgeblich an der motorischen Bewegung beteiligt ist (BARTELS & LEENDERS, 2009a). Die Pathophysiologie von Morbus Parkinson ist komplex; es wird vermutet, dass mehrere Faktoren an der Entstehung beteiligt sind. Diskutiert werden vor allem genetische Faktoren und Umwelteinflüsse (JENNER & OLANOW, 1996a; BARTELS & LEENDERS, 2009b). Bei der familiären Form wird von einer genetischen Prädisposition ausgegangen. Bei der sporadischen Form wird ein Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen diskutiert, wobei Umwelteinflüsse eine höhere Stellung einnehmen (CALNE & LANGSTON, 1983). Diverse Hypothesen zur Pathogenese sind in der Literatur zu finden. Die wichtigsten Thesen werden im Folgenden kurz beleuchtet. Durch Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen kommt es zur Störung der mitochondrialen Atmungskette und oxidativem Stress in den nigralen Neuronen. Dies führt in der Folge zum Zelltod (SCHAPIRA et al., 1992; BARTELS & LEENDERS, 2009b). Eine weitere Annahme besagt, dass es sich um einen Defekt im antioxidativen System handelt. Im oxidativen Metabolismus von Dopamin durch die Monoaminoxidase (MAO) entstehen Peroxide, welche durch Glutathion neutralisiert werden. Einige Autoren gehen von einem reduzierten Gehalt an Glutathion bei Morbus Parkinson Patienten aus. In der Folge entsteht eine Anhäufung freier Radikale (oxidativer Stress), welche Dopamin-produzierende Neuronen angreifen (SIAN et al., 1994; JENNER & OLANOW, 1996b; BARTELS & LEENDERS, 2009b). Diese Theorie wird allerdings auch angezweifelt (HEALES et al., 2011). Eine weitere Möglichkeit ist, dass ein Defekt im Ubiquitin-Protease-System vorliegt, welches überschüssige oder divergierende Proteine im Gehirn abbaut. In diesem Zusammenhang konnten

bereits ursächliche Mutationen der familiären Form nachgewiesen werden (MCNAUGHT & OLANOW, 2003). Auch wurde diskutiert, ob aktivierte Gliazellen (Astrozyten, Mikroglia) durch chronisch entzündliche Vorgänge die Degeneration von Dopamin-produzierenden Neuronen verursachen oder diese verstärken (MCGEER & MCGEER, 2004; BARTELS & LEENDERS, 2007). Abweichungen anderer Neurotransmittern (z.B. Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin (5HT), Acetylcholin, GABA und Glutamat) konnten ebenfalls nachgewiesen werden. Histopathologisch werden häufig auch Lewy-Körperchen (Einschlusskörperchen) nachgewiesen. Die Lewy-Körperchen sind ein Hauptmerkmal der idiopathischen Form. Ob diese kausativ oder symptomatisch an Morbus Parkinsons beteiligt sind wird diskutiert (FAHN et al., 2007b; WAKABAYASHI et al., 2007). Tierexperimentell ist Parkinsonismus durch das Toxin 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP) direkt induzierbar (LANGSTON et al., 1983; LANGSTON & BALLARD, 1983; LANGSTON et al., 1999).

#### **4.2.3. Genetik**

Diverse kausative und prädisponierende Gene für Morbus Parkinson konnten bereits identifiziert werden. Bei den verschiedenen genetisch definierten Formen gehen auch einige mit der oben genannten Pathophysiologie einher, doch insbesondere die Präsenz der Lewy-Körperchen variiert stark (HUANG et al., 2004; SHEN & COOKSON, 2004). Im  $\alpha$ -Synuclein (PARK1) Gen des Chromosoms 4q21-23 konnten bereits drei mit Morbus Parkinson assoziierte Mutationen (A53T, A30P und E46K) und eine Triplikation des Gens nachgewiesen werden (GOLBE et al., 1990; POLYMEROPOULOS et al., 1997; KRÜGER et al., 1998; SINGLETON et al., 2003; IBANEZ et al., 2004; ZARRANZ et al., 2004). Klassisch ist hier der frühe Krankheitsbeginn und ein autosomal dominanter Erbgang (HUANG et al., 2004; GASSER, 2005). Zwei Mutationen im NR4A2 Gen (-291T Deletion und 245T zu G Substitution) konnten auf dem Chromosom 2q22-23 nachgewiesen werden (LE et al., 2003; ZIMPRICH et al., 2003; NICHOLS et al., 2004). Das Nurr1 Gen spielt eine wichtige Rolle für die Differenzierung und Überlebenszeit Dopamin-produzierender Neurone und wurde deshalb in der Vergangenheit als Kandidatengen in Betracht gezogen, jedoch ist dies derzeit umstritten (ZETTERSTROM et al., 1997; HUANG et al., 2004; NICHOLS et al., 2004). Das Parkin (PARK2)

Gen liegt auf dem Chromosom 6q25-27. Gegenwärtig konnten über 40 Mutationen (z. B. Arg256Cys, Cys253Tyr) im Zusammenhang mit autosomal rezessivem Erbgang und variablem Alter bei Krankheitsbeginn festgestellt werden (LUCKING et al., 1998; MORI et al., 1998; FARRER et al., 2001; LOHMANN et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2003; HEDRICH et al., 2004b; GASSER, 2005). Auf dem DJ-1 Gen (PARK7) des Chromosoms 1p36 konnten einige Mutationen (z. B. L166P, M26I, D149A, R98Q, A104T) und größere Deletionen im Zusammenhang mit Parkinson, frühem Krankheitsbeginn und autosomal rezessivem Erbgang aufgezeigt werden. Diese werden allerdings eher selten beobachtet (VAN DUIJN et al., 2001; ABOU-SLEIMAN et al., 2003; BONIFATI et al., 2003b; BONIFATI et al., 2003a; HAGUE et al., 2003; HEDRICH et al., 2004a; PANKRATZ et al., 2006). Mutationen im PINK1 (PARK6) Gen, lokalisiert auf dem Chromosom 1p35-37, wurden ebenfalls mit autosomal rezessivem Erbgang und frühem Krankheitsbeginn von Parkinson assoziiert. Besonders interessant ist, dass das PINK1 Gen für mitochondriale Proteine kodiert und somit im Zusammenhang mit mitochondrialer Dysfunktion und oxidativem Stress stehen könnte (VALENTE et al., 2002; VALENTE et al., 2004; GASSER, 2005). Mutationen im PARK3 Gen (Chromosom 2p13) gehen mit einem autosomal dominanten Erbgang und spätem Krankheitsbeginn von Parkinson einher (GASSER et al., 1998; GASSER, 2001, 2005). Ebenfalls konnten vier Mutationen im Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) (PARK8) Gen nachgewiesen werden (z.B. R1396G/R1441C, Y1654C/Y1600C, GLY2019SER), welches auf dem Chromosom 12p11, 2-q13, 1 liegt und sich mit autosomal dominantem Erbgang und spätem Krankheitsbeginn präsentiert (HUANG et al., 2004; PAISAN-RUIZ et al., 2004; ZIMPRICH et al., 2004; GASSER, 2005). Mutationen im PARK10 Gen (Chromosom 1p32) sind ebenfalls mit möglichem autosomal dominanten Erbgang und spätem Krankheitsbeginn beschrieben (HICKS et al., 2002; HUANG et al., 2004; GASSER, 2005). Zwei mit Morbus Parkinson assoziierte Genmutationen konnten nur in einzelnen Familien nachgewiesen werden. Zum einen die Mutation G1747A im Neurofilament Medium (NF-M) Gen, zum anderen die I93M Mutation im Ubiquitin C-terminalen Hydroxylase L1 (UCHL1) Gen, welches auch als Kandidaten-Gen in Betracht gezogen wurde (LEROY et al., 1998; LAVEDAN et al., 2002; MARAGANORE et al., 2004). Kontrovers diskutiert wird, ob der Ser18Tyr (S18Y/C54A) Polymorphismus in Exon 3 dieses Gens eventuell

protektive Wirkung gegenüber Morbus Parkinson hat (LINCOLN et al., 1999; ZHANG et al., 2000; SATOH & KURODA, 2001; MOMOSE et al., 2002; HUTTER et al., 2008; ZHANG et al., 2008; WANG et al., 2011). Ein weiteres interessantes Gen, welches mit Morbus Parkinson assoziiert wird, ist auf dem Chromosom 8p21.3-8p22 gelegen und kodiert für den Fibroblast Growth Faktor 20 (FGF20), welcher an der Überlebenszeit der Dopamin-produzierenden Neurone beteiligt ist (VAN DER WALT et al., 2004; GASSER, 2005). Eine Assoziation von Mutationen im Glucocerebrosidasegen (GBA) und somit mit Morbus Gaucher ist ebenfalls beschrieben (AHARON-PERETZ et al., 2004; GASSER, 2005). Mutationen im GRB10 Interacting GYF Protein 2 (GIGYF2) (PARK11) auf dem Chromosom 2q35-q36 sind im Zusammenhang mit autosomal dominanten Erbgang und spätem Krankheitsbeginn beschrieben, scheinen aber selten aufzutreten (PANKRATZ et al., 2002, 2003; LAUTIER et al., 2008; DI FONZO et al., 2009b). Weitere in der Literatur beschriebene Assoziationen mit Morbus Parkinson sind Mutationen in folgenden Genen: PARK9/ATP13A2 (RAMIREZ et al., 2006), PARK14/PLA2G6 (PAISAN-RUIZ et al., 2009), PARK13/Omi/HtrA2 (KRÜGER et al., 2009) und PARK15/FBXO7 (DI FONZO et al., 2009a). Ein Überblick über aktuell diskutierte Gene im Zusammenhang mit Morbus Parkinson findet sich unter der URL (Uniform Resource Locator) „<http://www.pdgene.org>“.

### **4.3. Bobble head doll Syndrom**

Das *Bobble head doll Syndrom* stellt ein seltenes neurologisches Syndrom bei Kindern dar, welches erstmals 1966 von BENTON et al. beschrieben wurde (BENTON et al., 1966).

#### **4.3.1. Klinisches Bild**

Betroffen sind Kinder zwischen zwei Monaten und 13 Jahren. Klinisches Kennzeichen sind episodische oder kontinuierliche anterior-posteriore Schaukelbewegungen (Nicken, vertikal) des Kopfes, seltener auch seitliche, horizontale Bewegungen (BHATTACHARYYA et al., 2003; HAGEBEUK et al., 2005; DE BRITO HENRIQUES et al., 2007). In starker Ausprägung können sich auch der Oberkörper und die Arme mitbewegen, sehr selten können auch nur diese ohne Beteiligung des Kopfes betroffen sein (SEGALL et al., 1974; RUSSMAN et al., 1975). Die Frequenz der Kopfbewegungen liegt zwischen 2

und 3 Hz (MUSSELL et al., 1997; BHATTACHARYYA et al., 2003). Die Besonderheit liegt in der Unterbrechbarkeit des Tremors. Er kann willkürlich durch Konzentration des Patienten gestoppt werden und ist auch während des Schlafes nicht präsent (COKER, 1986). Sehr häufig geht dieses Syndrom mit Makrozephalie, verschiedenen Endokrinopathien (Diabetes insipidus, Hypothyreose) und Entwicklungsstörungen einher (RUSSMAN et al., 1975; HOTTINGER-BLANC et al., 2002; DE BRITO HENRIQUES et al., 2007).

#### **4.3.2. Pathophysiologie**

Die meisten Krankheitsfälle sind assoziiert mit zystischen Veränderungen im Bereich des dritten Ventrikels, suprasellaren arachnoidalen Zysten, Stenosen des *Aqueductus mesencephali*, Tumoren, Hydrozephalus und zerebellären Malformationen. Seltener sind auch Veränderungen im Bereich des vierten Ventrikels beschrieben (WIESE et al., 1985b; POLLACK et al., 1995; AHN et al., 1997; MUSSELL et al., 1997; FIORAVANTI et al., 2004; ZAMPONI et al., 2005; DE BRITO HENRIQUES et al., 2007). Mehrere Theorien zur Pathogenese sind in der Literatur beschrieben. Extrapiramidale Dysfunktion, bei welcher der vergrößerte dritte Ventrikel zur Kompression verschiedener Kerngebiete v. a. im Bereich des Hirnstamms führt (MUSSELL et al., 1997; DESAI et al., 2003; DE BRITO HENRIQUES et al., 2007). Diesem Gedanken steht WIESES (1995) Theorie, die Kopfbewegungen seien ein erlerntes Verhalten um den gestörten Abfluss des *Liquor cerebrospinalis* wieder zu verbessern, gegenüber (WIESE et al., 1985b). In der Regel können die Symptome mittels eines ventrikuloperitonealen Shunts und/oder einer Fenestration der Zyste beseitigt werden (BHATTACHARYYA et al., 2003; HAGEBEUK et al., 2005).

#### **4.4. Dystonie**

Unter dem Begriff Dystonie sind unterschiedliche neurologische Bewegungsstörungen zusammengefasst. Typisch sind unwillkürliche, lang anhaltende Kontraktionen von Muskeln, welche zu verrenkenden Bewegungen und abnormer Haltung führen (FAHN, 1984, 1988; ZOONS et al., 2011). Verschiedenste Klassifikationsschemen sind publiziert, zwei gängige Schemen werden im Folgenden dargestellt.

Bei der primären (früher idiopathischen) Dystonie ist das einzige klinische Symptom neben Tremor die Dystonie. Bei dieser Form konnte noch kein

Nachweis neuronaler Degeneration oder eine andere kausative Ursache erbracht werden. Unter der sekundären (symptomatischen) Dystonie sind alle anderen Formen der Dystonie zu finden, welche weiter in genetisch, komplex und erworben (z. B. Infarkt, Blutung) unterschieden werden (BRESSMAN, 2007; ZOONS et al., 2011).

Desweiteren ist auch eine topographische Einteilung üblich. Dystonie kann somit in die fokale Dystonie (nur eine Körperregion ist betroffen), segmentale Dystonie (zwei oder mehrere benachbarte Körperregionen sind betroffen), multifokale Dystonie (zwei oder mehrere nicht benachbarte Körperregionen sind betroffen), Hemidystonie (ipsilaterale Extremitäten sind betroffen) und generalisierte Dystonie unterteilt werden (ZOONS et al., 2011).

Die individuellen Unterschiede in der Klassifikation der Dystonie sind auf die Variabilität der Dystonie zurückzuführen. Im Folgenden soll nur auf eine Form der Dystonie unter Beteiligung des Kopfes eingegangen werden (zervikale Dystonie).

#### **4.4.1. Zervikale Dystonie (Torticollis, Torticollis spasmodicus)**

Die zervikale Dystonie ist der Gruppe der fokalen Dystonien zu zuordnen. Fokale Dystonien werden in folgende Gruppen unterschieden: Zervikale Dystonie (Dystonie des Halses), Blepharospasmus (Dystonie der Augenlider), oromandibuläre Dystonie (Mundpartie und Kauapparat), spasmodische Dysphonie (Stimmkrampf), Gliederdystonie (Schreibkrampf, Musikerkrampf, Fußdystonie) (LIM et al., 2001; NEYCHEV et al., 2011; ZOONS et al., 2011). Abweichende Einteilungen sind ebenfalls beschrieben.

##### **4.4.1.1. Klinisches Bild**

Charakteristisch für die zervikale Dystonie sind anhaltende oder repetitive Muskelkontraktionen im Bereich der Halsmuskulatur, welche zu abnormer Haltung des Kopfes (*Anterocollis*, *Retrocollis*, *Laterocollis*, *simpler Torticollis*, *rotierender Torticollis*) oder abnormen Bewegungen des Kopfes (horizontaler, vertikaler, gemischter oder irregulärer Tremor) führen (DUANE, 1988; MARSDEN & QUINN, 1990; JANKOVIC et al., 1991). Zervikale Dystonie ist die häufigste Form fokaler Dystonien und geht in den meisten Fällen mit Schmerzen und funktioneller Beeinträchtigung des Halses einher (NUTT et al.,

1988; CHAN et al., 1991; CLAYPOOL et al., 1995; LOBBEZOO et al., 1996; KUTVONEN et al., 1997).

#### 4.4.1.2. Pathophysiologie

Im Bezug auf die zugrunde liegende Pathophysiologie ist wiederum die Unterscheidung in primär idiopathisch und sekundär sinnvoll. Sekundärer *Torticollis* wird durch verschiedenste Krankheiten ausgelöst. Kongenitaler *Torticollis* wird vermutlich durch ein Trauma während der Geburt oder durch eine intrauterine Malposition ausgelöst (ROBIN, 1996). Jegliche Verletzungen oder Entzündungen der Nackenmuskulatur oder deren Innervation können zu *Torticollis* führen, auch eine abnorme Schlafposition kann zu akutem *Torticollis* führen. Ebenfalls beschrieben sind Assoziationen mit Medikamenten, Hirntumoren und retropharyngealen Abszessen (HARRIES, 1997; KRAUSS et al., 1997; HASEGAWA et al., 2007). Die Pathophysiologie des primären idiopathischen *Torticollis* ist nicht geklärt, es wird vermutet, dass sowohl genetische als auch Umwelteinflüsse an der Entstehung beteiligt sind (HALLETT, 2011). Es konnten keine kausativen Gene identifiziert werden, obwohl immer wieder betroffene Patienten eine positive Familienanamnese aufweisen. Manchmal weisen die Familienmitglieder auch verschiedene oder mehrere Formen fokaler Dystonie auf (WADDY et al., 1991; ZOONS et al., 2011). Es wird vermutet, dass die fokalen Dystonien einen zugrunde liegenden gemeinsamen Ursprung aufweisen (DEFAZIO et al., 2007; HALLETT, 2011). Diverse Hypothesen und Untersuchungsergebnisse sind in der Literatur zu finden. Im Folgenden wird eine Reihe von Punkten aufgegriffen. Eine Hypothese ist, dass der zugrunde liegende Defekt in der Verbindung zwischen Kortex, Basalganglien und dem Zerebellum liegt (ZOONS et al., 2011). Verschiedenste pathologische Veränderungen konnten bereits in diesen Regionen nachgewiesen werden. Eine Studie zeigte eine bilaterale Erhöhung der grauen Substanz im *Putamen*, während dies eine andere widerlegte und erniedrigte Werte aufzeigte, dafür aber eine Erhöhung der grauen Substanz im *Nucleus caudatus* aufwies (OBERMANN et al., 2007; BRADLEY et al., 2009). Verschiedenste weitere Abnormalitäten konnten in den Basalganglien nachgewiesen werden. Eine Zunahme der grauen Substanz im rechten *Globus pallidus interna*, sowie eine bilaterale Zunahme der grauen Substanz im *Nucleus accumbens* und im *Globus pallidus internus* (DRAGANSKI et al., 2003; EGGER et al., 2007). Ebenfalls beschrieben ist eine bilaterale



Zunahme der grauen Substanz im Kortex und im Zerebellum (DRAGANSKI et al., 2003; EGGER et al., 2007). Zusammenfassend beschränkten sich die Veränderungen auf folgende Bereiche: Basalganglien v. a. *Putamen* und Thalamus, Kortex und das Zerebellum (ZOONS et al., 2011). Verschiedenste Abweichungen konnten ebenfalls in den Faserverläufen, welche Basalganglien, Kortex und Zerebellum verbinden, nachgewiesen werden (COLOSIMO et al., 2005; BONILHA et al., 2007; BONILHA et al., 2009; ZOONS et al., 2011). Eine Studie konnte einen erhöhten Glukosemetabolismus im *Nucleus lentiformis* nachweisen (MAGYAR-LEHMANN et al., 1997). HIERHOLZER et al. (1994) untersuchte die Bindung von Dopamin an striatale D2/3 Rezeptoren und wies eine deutliche Asymmetrie nach. Betroffene Patienten wiesen eine signifikante Asymmetrie auf. Fünfzig Prozent (%) dieser Patienten zeigten eine höhere striatale Bindung kontralateral zur Rotation des Kopfes (HIERHOLZER et al., 1994). Passend hierzu konnte eine erhöhte Dopaminrezeptorbindung im kontralateralen *Striatum* aufgezeigt werden (LEENDERS et al., 1993).

## **5. Krankheiten beim Dobermann**

### **5.1. Farbdilutions-Alopezie**

Die Standardfarben bei Dobermännern sind schwarz-rot und rot (braun). Als sogenannte Fehlfarben versteht man eine ungewollte Farbverdünnung (Dilution), auch bekannt als blau (abgeschwächte Farbe von schwarz-rot) und isabell (abgeschwächte Farbe von rot). Weiße Dobermänner sind gesondert zu betrachten. Die beiden Fehlfarben blau und isabell prädisponieren für die sogenannte Farbdilutions-Alopezie, welche auch unter dem Namen Farbmутanten-Alopezie bekannt ist (MILLER, 1990b). Die Erkrankung manifestiert sich zwischen dem vierten und 18. Lebensmonat, aber auch späteres Auftreten ist möglich. Die Veränderungen treten zuerst am Rumpf auf und dehnen sich über die Flanken aus. Der Kopf, Schwanz und die Gliedmaßen sind meistens nicht betroffen. Das Haarkleid wird trocken, stumpf, schuppig und licht. Begleitend kann eine bakterielle Follikulitis und in seltenen Fällen auch Pruritus auftreten (KIM et al., 2005; PEREGO et al., 2009). Das Dilutions-Gen d17, insbesondere das d1 Allel ist an der Farbdilutions-Alopezie beteiligt (MILLER, 1990b). Es handelt sich um einen autosomal rezessiven Erbgang. Ein Gentest für den Dobermann ist erhältlich und beruht auf dem Nachweis eines *Single Nucleotide*

*Polymorphismus* (SNP) im Exon 1 des MLPH (Melanophilin) Gens mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (DRÖGEMÜLLER et al., 2007).

## **5.2. Kompulsive Verhaltensstörungen**

Es ist bekannt, dass der Dobermann zu Verhaltensstörungen neigt. Häufig beschrieben sind sowohl das an der Decke Saugen, Flanken Saugen, als auch das *Pica-Syndrom*. *Pica* (die Elster) steht für die zwanghafte Aufnahme nicht nutritiver Materialien (z. B. Kot, Socken, Müll und Plastik). Die Intensität des Flankensaugens reicht von harmlosem Einziehen der Flanken bis hin zu exzessivem Saugen einhergehend mit Alopezie, rauer, wunder Haut bis hin zu erosiven, ulzerativen Läsionen und Pruritus. Das exzessive Saugen an Decken und *Pica* bergen die hohe Gefahr eines Ileus durch Fremdkörper im Darm. Als Auslöser für die compulsiven Verhaltensstörungen werden unter anderem Stressfaktoren und Angst vermutet. Durch ständige Wiederholungen wird dieser Vorgang automatisiert, so dass betroffene Hunde auch ohne den vorliegenden auslösenden Faktor das erlernte abnorme Verhaltensmuster zeigen (HOUP, 1991; MOON-FANELLI et al., 2007). Eine genetische Prädisposition beim Dobermann ist nachgewiesen. Eine Assoziation von compulsiven Verhaltensstörungen mit einer Mutation des CDH2 Gens auf dem kaninen Chromosom 7 wurde nachgewiesen (DODMAN et al., 2010). Die Therapie besteht im Wesentlichen in der Veränderung der Haltungsbedingungen und einer begleitenden Verhaltenstherapie. Die Gabe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (z.B. Fluoxetin, Clomipramin oder Sertralin) kann unterstützend durchgeführt werden (LANDSBERG, 2001).

## **5.3. Von Willebrand Krankheit**

Der Von Willebrand-Faktor (vWF) ist ein Glykoprotein von komplex multimerer Struktur (SAKARIASSEN et al., 1979), welches in einem Komplex mit dem Koagulationsfaktor VIII vorliegt und bei der primären Hämostase eine wichtige Rolle spielt. Der vWF schützt den Koagulationsfaktor VIII vor Proteolyse und ist bei der Adhäsion und Anordnung der Thrombozyten an Gefäßläsionen maßgeblich beteiligt (WEISS et al., 1978). Beim Dobermann ist eine hohe Prävalenz der Von Willebrand Krankheit (vWK) bekannt (DODDS, 1988; JOHNSON et al., 1988; BROOKS et al., 2001). Bislang sind drei verschiedene Typen der vWK bei Mensch und Hund beschrieben. Am häufigsten ist Typ 1,

welcher eine niedrige vWF-Plasmakonzentration aufweist. Hierbei sind alle vWF-Multimere vorhanden, jedoch in reduzierter Anzahl. Milde bis moderate Blutungen können auftreten. Beim Typ 2 sind nur die großen vWF-Multimere reduziert, die vWF-Plasmakonzentration variiert in diesem Fall. Typisch sind moderate bis schwere Blutungen. Beim Typ 3 liegt die vWF-Plasmakonzentration unter der Nachweisgrenze. Die Folge sind schwere Blutungen (MILLER, 1990a; SADLER et al., 1995; RIEHL et al., 2000; BROOKS et al., 2001). Die Plasmakonzentration wird üblicherweise mit einem Enzyme linked Immunosorbent Assay (ELISA) gemessen, kann aber auch mit anderen Immunoassays gemessen werden (BENSON et al., 1992). Als einfacher klinischer Test für den Schweregrad ist auch die Schleimhautblutungszeit (*buccal mucosal bleeding time*) (Referenzwert: ein - vier Minuten) geeignet, welcher vor operativen Eingriffen durchgeführt werden sollte (JERGENS et al., 1987). Bezüglich des Erbgangs sind in der Literatur verschiedene Angaben und Studien zu finden. Die verschiedenen Typen werden vermutlich auch in unterschiedlicher Weise vererbt. Zuerst wurde bei Typ 1 ein autosomal rezessiver oder dominanter Erbgang angenommen, da man davon ausging, dass homozygote Tiere nicht lebensfähig seien (DODDS, 1988; BREWER et al., 1998). Aktuell wird jedoch ein autosomal dominanter Erbgang mit variabler Penetranz angenommen, bei welchem nur ein Gen beteiligt ist. Die Autoren postulieren eine mögliche Verbindung zwischen der vWK und der Farbdilutions-Alopezie. Eine reduzierte vWF-Plasmakonzentration wurde sowohl in homozygoten als auch in heterozygoten Tieren nachgewiesen. Eine Unterscheidung der homozygoten Tiere von heterozygoten Tieren anhand der vWF-Plasmakonzentration ist nicht möglich. Beide Gruppen können eine verlängerte Blutungszeit aufweisen (MOSER et al., 1996; RIEHL et al., 2000; BROOKS et al., 2001). Ein Gentest für den Dobermann ist erhältlich und basiert auf dem Nachweis der Mutation im Von Willebrand Faktor Gen mittels PCR.

#### **5.4. Narkolepsie**

Das klinische Bild der Narkolepsie ist geprägt durch erhöhten Schlafbedarf, abnormen Schlafrhythmus und Kataplexie. Beim abnormen Schlafrhythmus gehen *Rapid Eye Movement (REM) –Phasen*, sogenannte Traumschlaf-Phasen, beim Menschen der *Non-REM-Phase*, der sogenannten traumlosen Schlaf-Phase voraus. Dieses Phänomen wird auch vorzeitiger REM-Schlaf oder vorzeitiger

Traumschlaf genannt und führt zu einem sehr unruhigen wenig erholsamen Schlaf (LUCAS et al., 1979; KAITIN et al., 1986; NISHINO et al., 2000a; NISHINO et al., 2000b). Kataplexie ist der vorübergehende Verlust an Muskelspannung im wachen Zustand. Dies kann lokal einzelne Gliedmaßen oder Gesichtspartien betreffen, oder auch generalisiert auftreten und somit zum Kollaps führen (RIEHL et al., 1998). Kataplexie wird beim an Narkolepsie erkrankten Hund meist durch starke Emotionen ausgelöst und kann somit auch provoziert werden. Beim Hund sind zwei verschiedene Tests geläufig: zum einen der Futterausgelöste Kataplexie-Test (dabei werden zehn Stücke Dosenfutter in einem Halbkreis mit 2 Meter Durchmesser auf dem Boden ausgelegt) und zum anderen der spielesgelöste Kataplexie-Test. Anhand dieser Tests lässt sich auch der Schweregrad der Kataplexie einstufen (NISHINO et al., 1991; OKURA et al., 2004). Die ersten Fälle kaniner Narkolepsie wurden in den 1970er Jahren beschrieben (KNECHT et al., 1973; MITLER et al., 1974). Ähnlich der Humanmedizin wurden auch in der Tiermedizin sporadische und familiäre Formen beschrieben (BAKER et al., 1982). Ein familiär gehäuftes Auftreten wurde sowohl beim Labrador Retriever als auch beim Dobermann beobachtet (FOUTZ et al., 1979; BAKER et al., 1982). Diese natürlich vorkommenden Tiermodelle haben wesentlich zur Aufklärung der Narkolepsie beigetragen (NISHINO & MIGNOT, 1997). Der Erbgang wurde als autosomal rezessiv mit hoher Penetranz eingestuft (BAKER et al., 1982; MIGNOT et al., 1991). Die ursächliche Mutation beim Dobermann liegt im Gen *Hcrtr2* für den Hypocretin-Rezeptor 2 (LIN et al., 1999). Im Hypothalamus sind zwei Hypocretin-Rezeptoren (1 und 2) beschrieben, welche mit den Neuropeptiden Hypocretin 1 (Orexin 1) und Hypocretin 2 (Orexin 2) interagieren. Histamin fördert den Wachheitszustand. Im Thalamus und Kortex betroffener Dobermänner wurden verminderte Histaminwerte nachgewiesen, welche durch den Mangel an Hypocretin und somit mangelnder Stimulation histaminerger Neurone bedingt sind (NISHINO et al., 2001). Die Unterdrückung der monoaminergen Neurotransmission durch Stimulation der präsynaptischen Autorezeptoren oder Blockade der postsynaptischen Rezeptoren oder die Stimulation des cholinergen muskarinergen Systems (M2 Rezeptoren) verstärkt die Kataplexie (NISHINO & MIGNOT, 1997; NISHINO et al., 2000a). Von einer Beteiligung des dopaminergen Systems wird ausgegangen, da dopaminerge D2/3 Agonisten an den D2/3 Typ-Rezeptoren ebenfalls zu einer Verstärkung der Kataplexie führen (NISHINO et al., 1991; OKURA et al., 2004). Ein Gentest für

den Dobermann ist erhältlich und basiert auf dem Nachweis der Mutation im Hcrtr2 Gen mittels PCR (LIN et al., 1999).

### 5.5. Chronische Hepatitis

Die Dobermann Hepatitis ist eine chronisch progressive entzündliche Krankheit, die erstmals 1980 beschrieben wurde (MEYER et al., 1980). Sie betrifft in der Regel die weiblichen Tiere und kann mehrere Jahre asymptomatisch verlaufen (SPEETI et al., 2003). Mit dem Auftreten von Symptomen wie Anorexie, Gewichtsverlust, weiteren gastrointestinalen Symptomen, Polyurie, Polydipsie und Ikterus, nimmt die Krankheit oft einen verheerenden Verlauf mit schlechter Prognose an (CRAWFORD et al., 1985; VAN DEN INGH et al., 1988; MANDIGERS et al., 2004b). Die Verdachtsdiagnose einer subklinischen Hepatitis wird durch die wiederholte Überprüfung der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (AP)) gestellt, welche wiederholt über dreifach erhöht sein sollten. Die ALT steigt in der Regel vor der AP im Serum an. Zur definitiven Diagnose ist eine Leberbiopsie notwendig (SPEETI et al., 1996; SPEETI et al., 1998). Histopathologische Veränderungen zeigen diffuse infiltrative entzündliche Veränderungen mit mononukleären Zellen, eine periportale Fibrose, sowie hochgradig erhöhte Kupferwerte (JOHNSON et al., 1982; CRAWFORD et al., 1985; SPEETI et al., 1998; MANDIGERS et al., 2004b; MANDIGERS et al., 2004a; MANDIGERS et al., 2007). Es ist nicht bekannt, ob die chronische Hepatitis durch eine primäre Störung im Kupfermetabolismus vergleichend zur Kupferhepatotoxikose beim Bedlington Terrier oder ein sekundäres durch eine Cholestase bedingtes Problem ist. (JOHNSON et al., 1982; CRAWFORD et al., 1985; ROLFE & TWEDT, 1995; SPEETI et al., 1998; THORNBURG, 1998; FUENTEALBA & ABURTO, 2003; MANDIGERS et al., 2004a). Allerdings sind auch Fälle ohne nachweisbare Cholestase und ohne erhöhte Kupferwerte beschrieben. Es wird postuliert, dass chronische Hepatiden beim Dobermann ohne erhöhte Kupferwerte auf andere Ätiologien (z.B. Infektionen und Toxine) zurückzuführen sind (DILL-MACKY, 1995; ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1998; TWEDT, 1998). Eine erhöhte Anzahl an mononukleären Entzündungszellen und eine vermehrte Expression von *Major Histocompatibility Complex* (MHC) II Antigen liegt in Hepatozyten betroffener Dobermänner vor (SPEETI et al., 2003). MHC I und II sind an der Immunabwehr beteiligt, indem sie Antigene aus dem Zellinneren an die

Oberfläche transportieren und dort präsentieren (MELLINS, 1992). In der Regel wird MCH II nur von speziellen Zellen (z. B. dendritische Zellen) zur Antigen Präsentation präsentiert (DOVEREN et al., 1985). Erkennende CD4-Helfer Zellen werden aktiviert und aktivieren über Zytokine B-Zellen oder Makrophagen. Zytokine sind in der Lage die Expression von MHC II Genen in anderen nicht lymphatischen Zellen zu induzieren, obwohl diese Gene in anderen Zellen üblicherweise nicht exprimiert werden (SPENGLER et al., 1988; SPEETI et al., 2003). Dieser Aktivierungsweg ist charakteristisch für autoimmun bedingte Krankheiten (FLOREANI et al., 1989). Dies führt zur Hypothese, dass die Dobermann Hepatitis eine Autoimmunerkrankung sein könnte, die durch die Präsentation der MCH II Oberflächenantigene die Immunantwort (T Zellen) und den autoreaktiven Prozess in der Leber induziert (SPEETI et al., 2003). Ferner wurde eine Besserung durch Kortikosteroide beschrieben, allerdings basiert die heutige Therapie auf der Gabe von D-Penicillamin und kupferreduzierter Diät (CRAWFORD et al., 1985; MANDIGERS et al., 2005). Aktuell wird ein komplexes Vererbungsmuster, unter Beteiligung der DLA Gene, angenommen. Es wurde eine Assoziation der DLA Klasse II Genen mit der chronischen Hepatitis beim Dobermann nachgewiesen (DYGGVE et al., 2011).

## **5.6. Dilatative Kardiomyopathie**

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist beim Dobermann ausgesprochen häufig und wird daher auch als Dobermann Kardiomyopathie bezeichnet. Die Prävalenz variiert je nach Studie zwischen 45 und 63 %, und liegt in Deutschland bei etwa 58 % (HAZLETT et al., 1983; WESS et al., 2010a). Eine kurative Therapie ist nicht möglich. Die Hunde versterben an kongestivem Herzversagen oder plötzlichem Herztod aufgrund von hochgradigen ventrikulären Arrhythmien (CALVERT et al., 1982; TIDHOLM & JONSSON, 1997; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Drei verschiedene Krankheitsstadien sind beschrieben. Im subklinischen Stadium sind in der Echokardiographie keine Auffälligkeiten sichtbar, auch die elektrokardiographische Untersuchung zeigt keine Anzeichen einer Herzerkrankung. Das okkulte Stadium ist geprägt durch ventrikuläre Extrasystolen und/oder echokardiographische Veränderungen. In dieser Phase zeigen die Hunde zwar keine Anzeichen einer Erkrankung, allerdings sterben ungefähr 30 % der Hunde in dieser Phase am plötzlichen Herztod. Im Stadium des kongestiven Herzversagens zeigen die Hunde typische klinische Symptome wie

Husten, Leistungsinsuffizienz und Dyspnoe (CALVERT et al., 1997; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; OYAMA et al., 2007; WESS et al., 2010d; WESS et al., 2010c). Charakteristisch für diese Krankheit ist eine fortschreitende Abnahme der Kontraktilität des Myokards (CALVERT & BROWN, 1986). Als Ursache wird ein Defekt in der Atmungskette angenommen. Verschiedene pathologische Veränderungen wie eine abnorme mitochondriale Proteinexpression, ein verminderter mitochondrialer Elektronentransport, sowie eine verminderte Adenosintriphosphat- (ATP) und Myoglobinkonzentration sind beschrieben (MCCUTCHEON et al., 1992; LOPES et al., 2006b, 2006a). Es wurde eine signifikante Erhöhung von N-terminales B-Typ Natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und kardialem Troponin 1 in an DCM erkrankten Dobermännern und Dobermännern, welche innerhalb der nächsten 1,5 Jahren erkrankten, nachgewiesen (WESS et al., 2010b; WESS et al., 2011). Die DCM beim Dobermann unterliegt einem autosomal dominanten Erbgang (MEURS et al., 2007). Genetische Untersuchungen beschränken sich auf den Nachweis einer Assoziation der DCM mit einem Locus auf Chromosom 5 (MAUSBERG et al., 2011).

### **5.7. Zervikale Spondylomyelopathie**

Erste Beschreibungen finden sich im Jahre 1967, als diese Krankheit beim Basset beschrieben wurde (PALMER & WALLACE, 1967). Dann häuften sich die Beschreibungen beim Dobermann in der Literatur (SEIM & WITHROW, 1982; LEWIS, 1989; BURBIDGE et al., 1994). Die genaue Ursache, die bei der zervikalen Spondylomyelopathie die Rückenmarkskompression bedingt, kann je nach Rasse, aber auch individuell etwas unterschiedlich sein. Da sich die klinischen Symptome in der Regel jedoch ähnlich darstellen, wird der Krankheitskomplex unter dem Begriff *Wobbler-Syndrom* oder zervikale Spondylomyelopathie zusammengefasst. Der Begriff *Wobbler-Syndrom* leitet sich von „wobbeln“, „wackeln“ ab und ist auf den schwankenden Gang der Tiere zurückzuführen (QUEEN et al., 1998). Typischerweise betrifft diese Erkrankung außer dem Dobermann v. a. Hunde anderer großer Rassen (DA COSTA, 2010). In der Regel werden betroffene Dobermänner im Alter von sechs bis sieben Jahren vorgestellt, seltener auch darunter (PARKER et al., 1973; TROTTER et al., 1976; LEWIS, 1989; DA COSTA, 2010). Eine Prädisposition für männliche Tiere wird diskutiert (SHARP et al., 1995; LIPSITZ et al., 2001; DA COSTA, 2010). Die

Symptomatik zeigt sich in der Regel zuerst an den Hintergliedmaßen, auch die propriozeptiven Defizite sind zuerst an den Hintergliedmaßen festzustellen, was eine gewisse Herausforderung an die diagnostische Aufarbeitung erfordert. Die Krankheit verläuft in der Regel chronisch progressiv, die Hunde werden mit Ataxie und propriozeptiven Defiziten der Hintergliedmaßen oder aller vier Gliedmaßen, mitunter aber auch akut mit starken Schmerzen im Halsbereich oder mit hochgradiger Ataxie und Tetraparese vorgestellt. Ursächlich für die Symptome sind dynamische und nicht-dynamische Kompressionen des zervikalen Rückenmarks z. B. durch degenerative Bandscheibenerkrankungen, *vertebral Tipping*, ligamentöse Hypertrophie oder kongenitale Malformationen der Wirbelsäule. Beim Dobermann ist die kaudale Halswirbelsäule deutlich häufiger betroffen. Die Therapie erfolgt konservativ oder operativ je nach zeitlichem Verlauf und Schweregrad der klinischen Symptomatik. Die konservative Therapie umfasst im Wesentlichen eine strikte Leinenführung, Ruhe und das Anlegen eines Brustgeschirrs anstelle eines Halsbandes. Die operative Versorgung erfordert eine sorgfältige Planung des Eingriffs. Die Magnetresonanztomographie und die Myelographie stellen die Methoden der Wahl zur diagnostischen Aufarbeitung betroffener Hunde dar. Grundsätzlich sind, je nach Art der Rückenmarkskompression, aber auch nach Präferenz des Chirurgen zwei verschiedene Operationsansätze beschrieben. Zum einen dekomprimierende Verfahren (z. B. *Ventral Slot*, dorsale/modifizierte dorsale Laminektomie) und zum anderen eine Distraction betroffener Wirbelsegmente. In manchen Fällen ist auch eine Kombination von Ventral Slot und Distraction notwendig (MASON, 1977; VANGUNDY, 1988; DA COSTA & PARENT, 2007). Der Auslöser dieser Erkrankung ist bis heute nicht bekannt, verschiedenste begünstigende Faktoren werden diskutiert (LEWIS, 1989; DA COSTA, 2010). Zu nennen an dieser Stelle sind eine mögliche genetische Prädisposition, allerdings ist eine genetische Ätiologie bisher nicht eindeutig nachgewiesen, angeborene Skelettveränderungen und der Körperbau, sowie die Ernährung (WRIGHT et al., 1973; HEDHAMMAR et al., 1974; MASON, 1977; OLSSON et al., 1982; HAZEWINKELE et al., 1985; LEWIS, 1989; BURBIDGE et al., 1994; BURBIDGE et al., 1999).

### **5.8. Episodischer Kopftremor (Head bobbing)**

DE LAHUNTA et al. veröffentlichte erste Daten zum *Head bobbing Syndrom*. Als häufig betroffene Rassen sind sowohl der Dobermann als auch die Boxer und



Bulldoggen beschrieben. *Head bobbing* (HB) wurde als schneller repetitiver Myoklonus der Nackenmuskulatur, welcher nur in entspannten Situationen unabhängig von Stress oder Angst auftritt, beschrieben. Das Alter bei Beginn lag in den meisten Fällen zwischen sechs Monaten und wenigen Jahren. *Head bobbing* wurde als nicht progressive Erkrankung betrachtet, bei welcher sich keine weiteren neurologischen Auffälligkeiten im Zusammenhang mit HB entwickelten. Der Phänotyp präsentierte sich in vertikalem oder horizontalem HB. *Head bobbing* war nicht präsent während Aktivität oder bei Ablenkung. Auch ging man hier davon aus, dass sich HB nur bei einer bestimmten Position des Halses manifestiert und nicht präsent ist sobald der Kopf auf einem Untergrund aufliegt und somit nicht mehr aktiv gegen die Schwerkraft gehalten werden muss. Als mögliche Ursache wurde eine Störung im Stretch-Reflex-Mechanismus der Halsmuskulatur vermutet. Desweiteren wurde auch von diesen Autoren ein möglicher Zusammenhang zum ET diskutiert. Kaliumbromid und Phenobarbital zeigten in der Behandlung betroffener Hunde keine Verbesserung (DE LAHUNTA et al., 2006; DE LAHUNTA & GLASS, 2009a).

## **6. Episodische Bewegungsstörungen beim Hund**

Einen Überblick über bekannte Bewegungsstörungen beim Hund gibt Tabelle 1. Ein wesentliches Problem stellt die Abgrenzung zu fokalen epileptischen Anfällen dar. In den meisten Fällen basiert die Abgrenzung durch fehlen autonomer Zeichen, Unterbrechbarkeit der Episoden und/oder fehlenden epileptiformer Zeichen in der Elektroenzephalographie (EEG).

**Tabelle 1: In der Literatur beschriebene Beispiele für episodische Bewegungsstörungen beim Hund**

	<b>Symptome</b>	<b>Alter bei Krankheitsbeginn</b>	<b>Verlauf</b>	<b>Genetik</b>
Dyskinesie bei einem Bichon Frise (PENDERIS & FRANKLIN, 2001)	Unwillkürliche Skelettmuskelaktivität, kyphotische Stellung, Flexion der Gliedmaßen (Dystonie) oder schneller Wechsel zwischen Flexion und Extension (Choreoathetose)	4 Jahre	Häufigkeit variierte zwischen mehreren Episoden am Tag und Wochen ohne Symptome	unbekannt
Paroxysmale Dyskinesie beim Chinook (PACKER et al., 2010)	unwillkürliche Flexion einer oder mehrerer Gliedmaßen (Dyskinesie), Unfähigkeit zu stehen und zu gehen, eventuell Kopftremor	2 Monate - 5 Jahre (meist unter 3 Jahre)	Häufigkeit variierte von mehrmals täglich bis hin zu Pausen von Monaten bis Jahren	Autosomal rezessiver Erbgang
Episodische Ataxie bei einem Deutsch Drahthaar (HARCOURT-BROWN, 2008)	Episodische Ataxie, Kyphose, Flexion der Hintergliedmaßen	1 Jahr	Induzierbar durch Aufregung, Dauer der Episoden zwischen zehn Minuten und 3 Stunden	unbekannt

Episodischer Kollaps beim Cavalier King Charles Spaniel (HERRTAGE & PALMER, 1983; GILL et al., 2012)	Hüpfender Gang, durch Steifheit und Abduktion in den Hintergliedmaßen, teilweise auch Beteiligung der Vordergliedmaßen, hierdurch zeitweises Umfallen	3 - 4 Monate (14 Wochen - 4 Jahre)	Bis zu einem Jahr Pause zwischen zwei Episoden	Deletion im BCAN Gen
<i>Scottie cramp</i> oder hyperkinetische Episoden beim Scottish Terrier (MEYERS et al., 1969; MEYERS et al., 1971)	Gliedmaßen versteifen sich, plötzlicher Wechsel von Extension zur Flexion, Ataxie, teilweise Seitenlage, Steifheit und Atemprobleme	6 Wochen - 3 Jahre	Induzierbar durch Aufregung und körperliche Anstrengung	Autosomal rezessiver Erbgang
Dyskinesie bei Boxerwelpen (RAMSEY et al., 1999)	Unilaterale faziale Dystonie, Anheben oder wiederholende Bewegungen einer gestreckten Vordergliedmaße, unilaterale Dystonie des Genicks, welche zu <i>Torticollis</i> führt, plötzliche Hyperflexion verschiedener Gliedmaßen, Polydipsie und Polyurie (nephrogener Diabetes insipidus)	Welpenalter	Häufigkeit variierte zwischen mehreren Episoden täglich bis zu einigen Monaten Pause	Auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückzuführen

<i>Startle Disease</i> beim Irischen Wolfshund (GILL et al., 2011)	Muskelsteifheit und Tremor aller Gliedmaßen, teilweise Unfähigkeit zu stehen, Dyspnoe und/oder Zyanose bei der Futter- und Wasseraufnahme	Welpenalter (5 – 7 Tage post partum)	Induzierbar durch akustische oder taktile Reize	Mikrodeletion im Glycintransporter GlyT2 Gen
Anstrengungsinduzierter Kollaps beim Labrador Retriever (PATTERSON et al., 2008; TAYLOR et al., 2009; MINOR et al., 2011)	Ataxie der Hintergliedmaßen, nicht schmerzhaftes schlaffe Paraparese, welche progressive bis hin zum Kollaps führen kann, fehlender Patellarreflex während der Episoden	Etwa 4 Jahre	Tritt in der Regel nach 5 – 20 Minuten durch Belastung auf	Mutation im DNM1 (Dynamin 1 ) Gen
Reflex-Myoklonus beim Labrador Retriever (FOX et al., 1984)	Intermittierende Muskelkontraktionen bei Bewegungen, während Ruhephasen sind die Muskeln entspannt, durch Manipulation kann hochgradige Muskelsteifheit und Opisthotonus auftreten, schwere Episoden gehen mit Dyspnoe einher,	Welpenalter	Stimuliert durch Bewegungen und Handling	unbekannt
Myotonie beim Chow Chow (JONES et al., 1977; AMANN et al., 1985; SHORES et al., 1986)	Muskelsteifheit abnehmend unter Belastung, Ataxie der Hintergliedmaßen, steifer Gang, teilweise Kollaps	Etwa 3 Monate		Autosomal rezessiver Erbgang

Myokymie und Neuromyotonie beim Jack Russell Terrier (VANHAESEBROUCK et al., 2010; BHATTI et al., 2011)	Wellenförmige Muskelkontraktionen (Myokymie), teilweise generalisierte Muskelsteifheit (Neuromyotonie), einige betroffene Hunde leiden zusätzlich unter hereditärer Ataxie	8 Monate	sehr unterschiedlich von chronisch progressiv bis fulminant	unbekannt
Hereditäre Ataxie beim Jack Russell Terrier (WESSMANN et al., 2004)	Chronisch progressive Ataxie aller vier Gliedmaßen, charakteristisch sind Hypermetrie und Spastizität, teilweise Muskelfaszikulationen	2 – 6 Monate	Verstärkung der Symptome durch Aufregung oder Aktivität, Verlauf relativ unterschiedlich, in der Regel hochgradige Bewegungsstörungen im Alter von 2 Jahren	unbekannt
Orthostatischer Tremor bei der Dogge (GAROSI et al., 2005)	Tremor aller Gliedmaßen und des Rumpfes beim Stehen, teilweise auch Faszikulationen der Gesichtsmuskulatur, beim Laufen oder Liegen sind die Hunde symptomfrei	1 – 2 Jahre	Progressiver Verlauf	unbekannt

### **III. PUBLIKATION**

Das folgende Manuskript “An Inherited Episodic Head Tremor Syndrome in Doberman Pinscher Dogs” wurde am 2. August 2011 vom Journal „Movement Disorders“ (Mov Disord) zur Veröffentlichung angenommen.

The following manuscript entitled “An Inherited Episodic Head Tremor Syndrome in Doberman Pinscher Dogs ” was accepted for publication in the Journal „Movement Disorders“ (Mov Disord) on Aug 2, 2011.

Received: 25 February 2011; Revised: 29 July 2011; Accepted: 2 August 2011

Copyright © 2011, Movement Disorder Society

## **An Inherited Episodic Head Tremor Syndrome in Doberman Pinscher Dogs**

Martina Wolf, DVM,<sup>1</sup> Andreas Bruehschwein, PhD,<sup>2</sup> Carola Sauter-Louis, PhD,<sup>3</sup>  
Adrian C. Sewell, PhD,<sup>4</sup> and Andrea Fischer, PhD<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Small Animal Medicine, Center of Veterinary Clinical Sciences,  
Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup>Clinic of Small Animal Surgery and Reproduction, Center of Veterinary Clinical  
Sciences, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany

<sup>3</sup>Center of Veterinary Clinical Sciences, Ludwig-Maximilians-University of  
Munich, Munich, Germany

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, University Children's Hospital, Frankfurt, Germany

**Key Words:** movement disorder; head tremor; dog; genetic

**Abstract:**

Episodic head tremor anecdotally occurs in the Doberman pinscher dog breed, but it is not described in sufficient detail in the literature. We evaluated 87 Doberman pinschers affected with episodic head tremor and appropriate controls. The data analyzed were collected through detailed questionnaires, elaborate telephone interviews, and video recordings. Affected dogs underwent clinical, neurological, and laboratory examination and a detailed diagnostic workup was conducted in 5 affected dogs. Pedigrees of affected dogs were collected and reviewed. The affected dogs expressed individual phenotypes of either horizontal or vertical head movements, but rarely did a dog exhibit head movements in both directions. There was considerable variation in duration (10 seconds to 3 hours; median: 3 minutes), frequency of occurrence (1–20 episodes/day; median: 2/day) of head tremor and length of the period without head tremor (1–1,800 days; median: 60 days). Subtle dystonic posturing of the head and neck during head tremor was evident on video recordings of 5 dogs. Certain exceptional conditions such as illness, surgery, some medications, heat, pseudopregnancy, or pregnancy triggered episodes. Two main important forms of episodic head tremor were identified: a familial early-onset form (age < 1 year) that affected littermates and a sporadic form. Affected dogs were traced back to 1 common sire, also including sporadic cases. Episodic head tremor is an inherited, paroxysmal movement disorder that affects the Doberman pinscher breed. Identification of the causative genes in the future will allow us to obtain a more detailed description of the syndrome.



**Introduction**

Episodic head tremor (HT) is anecdotally observed in the Doberman pinscher dog (DP) breed, as well as in Boxers and bulldogs.<sup>1</sup> A disturbance in the stretchreflex mechanism has been suggested and compared to essential tremor.<sup>2</sup> A detailed description of this syndrome is missing. Therefore, this study aimed to describe the phenomenology, the clinical course and family history of episodic HT in DPs to gain insights into the possible mode of inheritance of this syndrome and determine whether dogs can be classified as affected or unaffected for genetic studies.

### **Subjects and Methods**

Dog owners were invited to participate through announcements placed on the clinic's homepage and on internet forums (2009–2010). Doberman pinschers with at least 2 episodes of HT (cases) and DPs >5 years of age without any observed episode of HT (controls) were selected for this study. Dogs with a history of head trauma, or lack of owner compliance were excluded. Each owner filled out a detailed questionnaire. The information collected was verified through telephone interviews and a review of 29 videos depicting the HT episodes. The velocity of HT was measured by running 17 videos in slow motion. Affected dogs underwent neurological examination (71/87) with special focus on the vestibular system, and a laboratory evaluation (71/87), which included hematology, biochemistry, urinalysis, and liver function tests (pre- and postprandial bile acids; 40/87; fasting venous ammonia concentration; 8/87), venous blood gases (pH, base excess, lactate; 34/87), and thyroid hormone status (T4, fT4, TSH; 28/87). A detailed diagnostic evaluation, approved by the institutional review board, was carried out for 5 DPs with episodic HT: complete electrodiagnostic evaluation, radiographs of the cervical spine, magnetic resonance imaging (MRI) of the neurocranium and cervical spine, analysis of cerebrospinal fluid, and neurometabolic screening of urine and blood were conducted (see Supporting Appendix 1). In addition, polymerase chain reaction (PCR) to detect canine distemper virus (Institute of Virology, University of Gießen, Gießen, Germany) and genetic testing for narcolepsy were done (Laboklin, Bad Kissingen, Germany). The pedigrees of the dogs affected by episodic HT were examined, if available (60/87). A chi-square test was used to analyze the differences in proportions of the clustered data. P values < .05 were considered statistically significant. The confidence interval was set at 95%.

## Results

### *Study Population*

Eighty-seven affected Doberman pinscher dogs (including 3 litters, each with 2–4 affected dogs) were included in the study. Other dogs were excluded due to lack of owner compliance ( $n = 34$ ). The majority of the affected dogs were registered with German breeding clubs (54/87, 62.1%). Slightly more males (49/87, 56.3%; 95%CI: 45.9–66.3%) than females (38/87, 43.7%; 95%CI: 33.7–54.2%) were found to be affected by the syndrome ( $P = 0.014$  in comparison with control group).

### *Phenomenology of Episodic HT*

Data are summarized in Table 1.

### *Interruptibility and Behavior*

In 66.7% of the dogs (58/87), the owners reported that they could consistently interrupt each HT episode. In some cases, stroking the dogs, talking to them, or asking them to get up was sufficient to interrupt the episode (12/87; 13.8%). In other cases, stronger stimuli (favorite toys or snacks, cheering them on, taking them for a walk) were needed (71/87; 81.6%). Only 4 dogs (4.6%) did not respond to any of the aforementioned stimuli. The ability to interrupt episodes appeared to be limited by an increase in the velocity and amplitude of the HT, the long duration of an episode, and the occurrence of HT in conjunction with some exceptional conditions (described below). Dogs were awake (58/87; 66.7%), or dozing (29/87; 33.3% when HT started. Many owners described the emotional state of their dogs at the beginning of an episode as relaxed (39/87; 44.8%). During episodes, dogs could move in a normal manner and did not exhibit ataxia, even when climbing stairs or running. All of the dogs were fully responsive during HT (Videos 1, 2, and 3) and no autonomic signs were observed. Some owners (23/87; 26.4%) reported that during episodes, the dogs felt uneasy,

showed signs of irritation, were anxious, tried to hide, were in need of affection, stared, barked, yawned, and/or tried to stop the head movements with their paws or by pressing their head against an object. After the episode, some dogs (18/ 87; 20.7%) were exhausted, tired, restless, ashamed, calm, or in need of affection. None of the dogs showed nystagmus, limb tremor, or truncal sway during or between HT episodes. In 5 videos subtle dystonic posturing (head tilt) was observed.

### *Posture*

When HT started, 28 dogs (32.2%) were lying, 3 were sitting, 3 were standing, and 1 dog was walking. For the remaining dogs, the owners could not refer to a specific posture. Before the episodes started, 8 owners (9.2%) reported that the head and neck of their dogs were in an abnormal position. Furthermore, HT did not stop when the dogs laid down their heads; it only made the movements less prominent.

### *Age of Onset*

Onset of episodic HT is summarized in Figure 1. Episodic head tremor onset could not be reliably assessed in 20 dogs.

### *Clinical Course*

The variations observed in the clinical courses of episodic HT are summarized in Table 2. Some owners (32/87; 36.8%) mentioned conditions such as stress, fatigue, overstimulation, and begging that seemed to trigger HT. Specifically, HT occurred more frequently and with higher velocity and amplitude, or even appeared only when the dogs were either sick, recovering from surgery, received certain medications (carprofen, meloxicam, or amitraz), were in heat, pseudopregnant, or pregnant. This was observed in 46.7% of the dogs (21/45) that experienced 1 or more of these exceptional conditions. Only 2 dog owners could provoke HT in their dogs consistently by excessive exercise or excitement.

### *Examinations*

Neurologic examinations were unremarkable besides ataxia of the hind limbs without forelimb ataxia in 4 dogs. Lesions were localized to the cervical (3/4) or lumbar spinal cord/cauda equina (1/4) based on cervical MRI findings in 1 dog and appearance of spinal reflexes and the presence of lumbar or cervical pain in the others. Low T4 hormone concentrations ( $<1.0$  Ig/ dL; canine reference range 1.0–4.7 Ig/dL) were documented in similar proportions in cases (7/28; 25.0%) and controls ( $P > .05$ ).<sup>3</sup> All the other laboratory examinations were unremarkable.

### *Medical History*

A high proportion of dogs with episodic HT (59/87; 67.8%) exhibited compulsive stereotypic behavior, which is similar to the proportion found in the control group (33/56; 58.9%;  $P > .05$ ). Most commonly named were flank and paw sucking (35/59; controls: 8/33;  $P = 0.001$ ), tail hunting and running in circles (35/59; controls: 18/33;  $P > .05$ ), and licking objects such as blankets (17/59; controls: 8/33;  $P > .05$ ). Moreover some dogs exhibited pica (6/59; controls: 7/33;  $P > .05$ ) or excessive abnormal behavior, such as barking (19/59; controls: 8/33;  $P > .05$ ). Other diagnosed diseases included dilated cardiomyopathy (12/32; 37.5%), and heterozygosity for von Willebrand's disease (1/5; 25.0%). However, proportions of affected dogs with respect to the dogs examined were similar to that of the control group ( $P > .05$ ). Two affected dogs (2.3%) had a history of seizures; 1 had 2 discrete, generalized seizures at the age of 6 years but had not undergone further diagnostic analyses. The other dog suffered from repeated seizures and had been diagnosed with idiopathic epilepsy at the age of 2 years based on neurological, laboratory, cerebrospinal fluid (CSF), and MRI examinations. Treatment with antiepileptic drugs (phenobarbital, potassium bromide) at adequate serum concentrations had no effect on HT in both cases.

### *Detailed Diagnostic Evaluation of 5 Affected DPs*

Electrodiagnostic analysis was unremarkable and unequivocal epileptiform activity was absent from the electroencephalogram (EEG). The results of the radiographs and MRI are summarized in Table 3. The results of neurometabolic screening, PCR (canine distemper virus [CDV]), genetic analysis (narcolepsy) and CSF analysis (2/5) were unremarkable.

#### *Pedigree Analyses*

The pedigrees of 60 affected dogs were examined. All these dogs were traced back to 1 common sire, who lived in the 1960s. Included were 11 affected dogs originating from 3 litters. All 11 dogs in these litters had their first HT episode at an age <1 year, suggesting that they were affected by an early onset familial form of the disease (Fig. 2).

## Discussion

Episodic HT is an inherited, idiopathic, paroxysmal movement disorder of DPs. Head movements resemble in some aspects essential tremor (ET) although isolated head tremor is an infrequent feature of ET and much more commonly seen with dystonic tremor. We observed variable clinical courses of episodic HT, most notably an early onset familial form of HT, but sporadic forms were also observed. We were unable to prove that episodic HT is the manifestation of complex focal seizures because the dogs were always responsive to external stimuli during HT episodes, and, in most cases, their episodes could be interrupted. None of the dogs exhibited autonomic signs or decreased consciousness during HT, and interictal EEG did not reveal unequivocal epileptiform activity. Only 2 dogs experienced generalized seizures in addition to HT. No improvement of HT was observed upon treatment with AEDs, which is in agreement with previous reports.<sup>1,2</sup> However, we cannot exclude the possibility that the EEG gave us false-negative results or that focal spikes were missed. Episodic head tremor in a horizontal direction was reported in 1 Lagotto Romagnolo dog with juvenile epilepsy characterized by episodes of ataxia, stiffness, and body tremors.<sup>4</sup> There was also uncertainty regarding the abnormal behavior exhibited by 20.7% of the DPs after HT, which might be indicative of postictal behavior. Consequently, further investigation with long-term simultaneous video and EEG monitoring before, during and after HT episodes may be warranted in affected DPs. Paroxysmal movement disorders not classified as epileptic seizures have been identified in humans (eg, myoclonus, tics, dystonia, chorea, athetosis, and stiffman syndrome) and dogs (eg, dyskinesia in Boxers,<sup>5</sup> Bichon Frise,<sup>6</sup> Chinook dogs,<sup>7</sup> and Scottie cramp, or hyperkinetic episodes in Scottish Terriers,<sup>8</sup> hyperkinetic involuntary movements in Shetland Sheepdogs,<sup>9</sup> and episodic falling in King Charles spaniels<sup>10</sup>). Most of these disorders lack the repetitive characteristic of episodic HT and, with the exception of head nodding tics in children, none are restricted to the head. A nonparoxysmal action tremor of the head resembling ET was described in a sea otter.<sup>11</sup> In contrast to episodic HT, cerebellar tremor is an action (intention) tremor of the head that is typically evident when dogs are moving or performing goaldirected activities; it is not observed when dogs are relaxed.<sup>12</sup> Continuous or episodic

vertical or horizontal head bobbing in children (referred to as “bobble head doll syndrome”) was found to be associated with the presence of a third ventricular cyst and intermittent occlusion of the foramen of Monroe and/or aqueduct.<sup>13–15</sup> Brain images of 5 DPs that we evaluated did not reveal any relevant cystic lesions, hydrocephalus, or syringomyelia, but intracranial pressure and CSF flow were not measured. Head bobbing similar to the one in humans has been described in birds.<sup>16</sup> Movement disorders in humans mostly have their origin in the basal ganglia or extrapyramidal system. Essential tremor combined with isometric (postural) and kinetic action tremors affects mostly the upper extremities and/or the head while they are voluntarily maintained against gravity.<sup>17</sup> Clinical and genetic heterogeneity as well as lack of suitable animal models hinder the elucidation of the pathophysiology behind these disorders. Neurotoxicity of harmane derivatives, cerebellar and brainstem neurodegeneration, and an association with a mutation in the LINGO1 gene provide important clues for further investigation.<sup>18–20</sup> Clinical subtypes of essential tremor and a familial form that is observed in young adults are similar to what is seen in DPs with HT. Yet disparities exist: first, essential tremor in humans is not paroxysmal. Furthermore, we were unable to unequivocally classify the tremor as resting or postural action head tremor, because HT did not stop, it became less evident when the head was laid down. Horizontal or vertical movements of the head, irregular in amplitude and periodicity, which can be improved by special maneuvers, are also a feature of cervical dystonias (eg, torticollis).<sup>21–23</sup> Subtle dystonic cervical posture was evident during HT episodes in 5 of the dogs whose videos were reviewed suggesting that HT in DPs could also be a manifestation of dystonia or suggest coexistent cervical dystonia. Yet neither dystonic tremor nor ET will occur in a paroxysmal fashion. Thus episodic HT may be a form of paroxysmal dyskinesia, presumably due to a channelopathy. A strong breed predisposition to cervical spondylomyelopathy is well recognized in DPs, but neither neurologic examination nor the owners would consistently identify an altered neck or head position or neck pain in association with HT.<sup>24</sup> An interesting finding of this study was that HT was frequently associated with illness, recovery from surgery, medication, heat, pseudopregnancy, or pregnancy. This might also suggest that HT may be a neurobehavioral disorder similar to stereotypic movements, obsessive-compulsive disorders (OCDs), tics, or Tourette syndrome.<sup>25–28</sup> The rhythmic nature of HT



argues against a genetic model for tics. Additionally, we did not find evidence suggesting that HT was associated with strong feelings of urge and relief, which are considered characteristic for OCDs. However, to determine more in detail whether HT could be a genetic model for OCD, the response of HT to chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors will need to be evaluated.<sup>29</sup> Head nodding is described as a motor stereotypic movement in children, with a head movement velocity of approximately 1 to 2 nods/s.<sup>30</sup> Past studies have shown an association of stereotypic movements in DPs with the CDH2 gene region on chromosome 7.<sup>31</sup> Stereotypic behavior was present in cases and controls, suggesting that HT is a distinct syndrome. The high prevalence of HT in the DP breed and the fact that the affected dogs could be traced back to 1 common sire suggest a genetic origin of HT. Differences in the clinical course and age of onset of this unique phenotype suggest the presence of disease modifying genes or strong environmental influences. Genetic studies are limited by the lack of strictly defined cases and control groups. Specifically, in the sporadic form, the HT phenotype can appear for the first time after the age of 5 years or only in association with exceptional conditions. Consequently, genetic investigations should focus on the early onset familial form of episodic HT.

**Appendix 1:**

A detailed diagnostic evaluation was carried out for five of DPs affected by episodic HT. For this purpose, the dogs were sedated with acepromazine (0.1 mg/kg) and butorphanol (0.2 mg/kg). The EEG performed using a 17-channel montage with the reference electrode on the nose lasted for 30 min; bipolar recordings were taken from 13 subcutaneous needle electrodes (F3-FZ, FZ-F4, T3-C3, C3-CZ, CZ-C4, C4-T4, P3-PZ, PZ-P4, O1-O2, F3-C3, C3-P3, P3-O1, FZ-CZ, CZ-PZ, F4-C4, C4-P4, and P4-O2). The impedance was set to <20 k $\Omega$  and continuously monitored. The input signal was screened against reference recordings collected in real time with special focus on the occurrence of paroxysmal epileptiform events (spikes, polyspikes, spike, and wave complexes). The dogs were anesthetized using propofol (5 mg/kg i.v.), and were intubated and maintained on propofol during the entire period of 30 min of the EEG recording. Thereafter, anesthesia was maintained using 2.5%–3% isoflurane and oxygen so that a complete electrodiagnostic evaluation (brainstem auditory evoked responses; 80 dB nHL click stimuli with contralateral noise (BAERs), electromyography of the head and neck muscles, paraspinal muscles, proximal and distal limb muscles of one side of the body; tibial motor nerve conduction velocity; and 3-Hz repetitive nerve stimulation using surface recording electrodes and needle stimulation), radiographs of the cervical spine, and MRI of the neurocranium and cervical spine were performed. The MRI of the brain was performed using T1W, T2W, FLAIR, GRE and DW, as well as post-gadolinium contrast enhanced T1W sequences in the dorsal, sagittal, and transverse sections. On the other hand, the MRI of the cervical spine was performed using T2 and STIR sequences in the sagittal, dorsal, and transverse orientations with respect to the C1 to C7 vertebrae. In addition, CSF was obtained from two dogs by means of cisternal puncture. The fluid was processed immediately to estimate both leukocyte (normal < 3 / $\mu$ l) and erythrocyte counts, to conduct protein content measurements (normal < 0.3 g/l) and evaluate cytological features using cytopspin preparations (normal: lymphocytes, monocytes). Samples of urine (10 cc), plasma (1 cc), and whole blood, placed on a screening card, were submitted to a specialized screening laboratory to be tested for neurometabolic diseases. In particular, it was decided to screen them for lysosomal storage diseases in which a

---

tremor is a significant clinical sign. Urine samples were tested for excess of mucopolysaccharide excretion, abnormal oligosacchariduria and increased free sialic acid excretion. The activity of selected lysosomal enzymes was determined in dried blood samples.

### **Legends to Videos**

Video 1: A 7 year-old female Doberman pinscher shows small amplitude, high velocity head tremor in a horizontal direction. The dog is fully responsive during the episode, and listens to the commands “sit” and “down.”

Video 2: Horizontal head tremor in a 8-year-old male Doberman pinscher. The dog is completely attentive to the owner and listens to all commands. Some involuntary turning of head to the left is seen, suggesting the possibility of coexistent cervical dystonia.

Video 3: Horizontal head tremor in a 6-year-old male Doberman pinscher with high amplitude and velocity at the beginning of the episode. Amplitude varies during the episode, appears to be related to head position, with decreased amplitude in extreme lateral position, and the dog yawns several times.

Table 1: Phenomenology of episodic head tremor in Doberman pinschers

Parameter	Description			Comments
Direction	Vertical 24.1%	Horizontal 66.7%	Both directions 9.2%	Direction of head movements never changed during a single episode.
Velocity (Hz)	5.4 – 8.3 Hz (median: 6.5 Hz)			Velocity and amplitude varied between episodes and dogs, even in a single episode. Sometimes head tremors stopped for less than one second and continued with different velocity and amplitude.
Amplitude	Variable			
Duration of an episode	10 seconds – 3 hours (median: 3 minutes)			
Cluster episodes	0 – 20 episodes / day (median: 2 episodes / day)			
Intervals without head tremor	0 – 1800 days (median: 60 days)			

Figure 1: Age of onset of episodic head tremor in Doberman pinschers with complete medical history (n = 67).

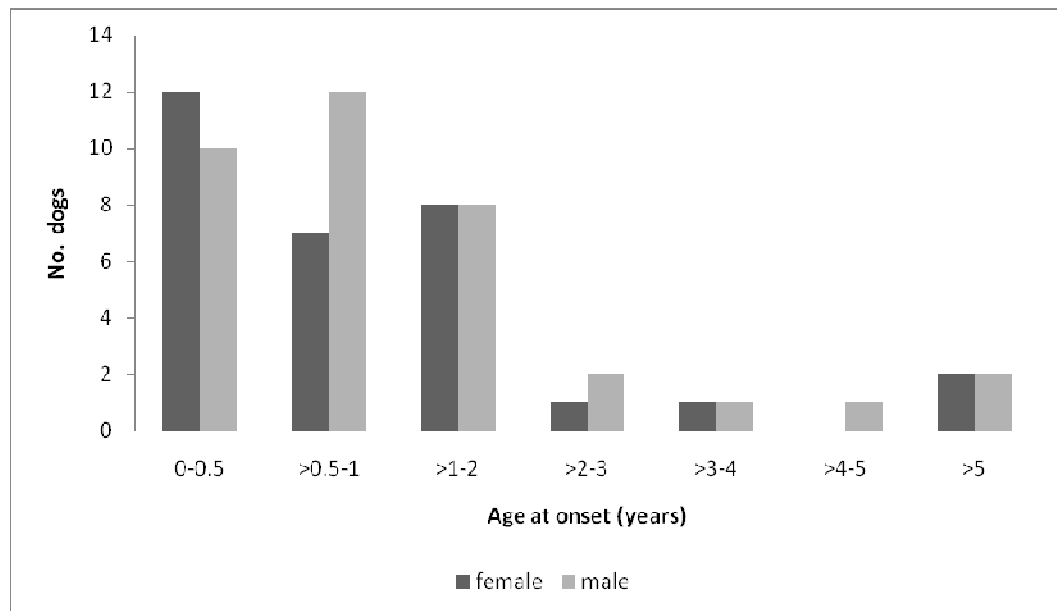


Table 2: Clinical course of episodic head tremor in 87 Doberman pinchers

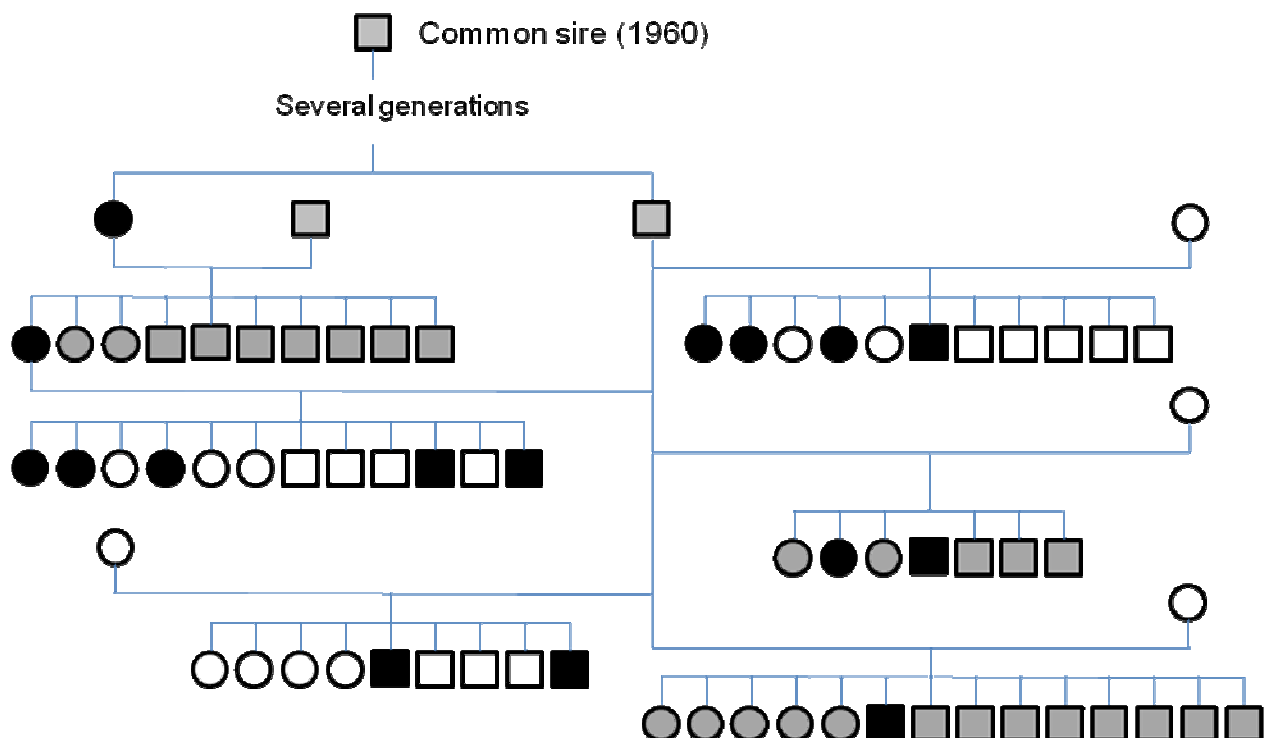
Subtype	Age of onset	Affected littermates	N	%
<b>Early onset</b>				
Early onset, familial form	< 1 year	Yes	11	12.6 %
Early onset, unknown family history	< 1 year	Unknown	29	33.3 %
<b>Adult onset</b>	1–5 years	Unknown	17	19.6 %
<b>Sporadic form</b>				
Late onset	> 5 years	Unknown	4	4.6 %
Only in association with exceptional conditions	Variable	Unknown	6	6.9 %
<b>Not classified</b>	Unknown	Unknown	20	23.0 %
Total			87	100.0 %

Table 3: Imaging findings in five Doberman pinschers with episodic head tremor

<b>Radiographs of the cervical spine</b>	<b>No of dogs (n)</b>
mild vertebral tipping	5
mineralization of the intervertebral disc space	2
narrowing of the intervertebral disc space	1
stenosis of the vertebral canal	1
mild facet joint osteoarthritis	1
mild spondylosis	1
severe spondylosis deformans	1
severe malformed vertebral bodies	1
<b>MRI of the cervical spine and head</b>	
mild disc degeneration (nuclear cleft)	5
mild narrowing of the ventral epidural and/or subarachnoid space	5
dorsal narrowing of the epidural and/or subarachnoid space	2
severe disc degeneration (loss of T2-hyperintense disc signal)	1
disc herniation	1
compression of the spinal cord	1
T2-hyperintensities in the spinal cord	1
severe spondylosis deformans	1
findings consistent with otitis media	1



Figure 2: A subpopulation of Doberman pinschers, which includes 16 affected dogs and could be traced back to 1 common sire. In 3 litters, episodic head tremor was observed in relatively young dogs (<1 year of age), suggesting an early onset familial form of episodic head tremor. The symbol  $\bigcirc$  stands for female;  $\square$  for male; black for affected with HT; white for a healthy dog; and gray for a dog which has not yet been diagnosed with HT.



## References

1. de Lahunta A, Glass EN, Kent M. Classifying involuntary muscle contractions. *Comp Cont Educ Pract* 2006; 28:516–530.
2. de Lahunta A, Glass E. Upper motor neuron. In: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 3rd ed. St. Louis: W.B. Saunders; 2009:192–220.
3. Kennedy LJ, Huson HJ, Leonard J, et al. Association of hypothyroid disease in Doberman Pinscher dogs with a rare major histocompatibility complex DLA class II haplotype. *Tissue Antigens* 2006; 67:53–56.
4. Jokinen TS, Metsä-honkala L, Bergamasco L, et al. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotta Romagnolo dogs. *J Vet Intern Med* 2007; 21:464–471.
5. Ramsey IK, Chandler KE, Franklin RJ. A movement disorder in boxer pups. *Vet Rec* 1999; 144:179–180.
6. Penderis J, Franklin RJ. Dyskinesia in an adult Bichon Frise. *J Small Anim Pract* 2001; 42:24–25.
7. Packer RA, Patterson EE, Taylor JF, Coates JR, Schnabel RD, O'Brien DP. Characterization and mode of inheritance of a paroxysmal dyskinesia in Chinook dogs. *J Vet Intern Med* 2010; 24:1305–1313.
8. Meyers KM, Lund JE, Padgett G, Dickson WM. Hyperkinetic episodes in Scottish Terrier dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1969; 155:129–133.
9. Nakahata K, Uzuka Y, Matsumoto H, Gotoh N, Sasaki K. Hyperkinetic involuntary movements in a young Shetland sheepdog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1992; 28:347–348.

10. Herrtage ME, Palmer AC. Episodic falling in the Cavalier King Charles spaniel. *Vet Rec* 1983; 112:458–459.
11. Louis ED, Murray MJ, Miller MA, Pullman SL, Vonsattel JP. Late-life action tremor in a southern sea otter (*enhydris lutris nereis*). *Mov Disord* 2004; 19:222–226.
12. de Lahunta A, Glass E. Cerebellum. In: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 3rd ed. St. Louis: W.B. Saunders; 2009:348–388.
13. Wiese JA, Gentry LR, Menezes AH. Bobble-head doll syndrome: review of the pathophysiology and CSF dynamics. *Pediatr Neurol* 1985; 1:361–366.
14. Bhattacharyya KB, Senapati A, Basu S, Bhattacharya S, Ghosh S. Bobble-head doll syndrome: some atypical features with a new lesion and review of the literature. *Acta Neurol Scand* 2003; 108:216–220.
15. Zamponi N, Rychlicki F, Trignani R, Polonara G, Ruggiero M, Cesaroni E. Bobble head doll syndrome in a child with a third ventricular cyst and hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:350–354.
16. Necker R. Head-bobbing of walking birds. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 2007; 193:1177–1183.
17. Deuschl G, Elble R. Essential tremor—neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24:2033–2041.
18. Louis ED, Jiang W, Gerbin M, Mullaney MM, Zheng W. Relationship between blood harmane and harmine concentrations in familial essential tremor, sporadic essential tremor and controls. *Neurotoxicology* 2010; 31:674–679.
19. Louis ED, Vonsattel JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23:174–182.

20. Thier S, Lorenz D, Nothnagel M, et al. LINGO1 polymorphisms are associated with essential tremor in Europeans. *Mov Disord* 2010; 25:709–715.
21. Jedynek CP, Bonnet AM, Agid Y. Tremor and idiopathic dystonia. *Mov Disord* 1991; 6:230–236.
22. Fahn S, Jankovic J, Hallett M, Jenner P. Dystonia: phenomenology, classification, etiology, pathology, biochemistry, and genetics. In: Fahn S, Jankovic J, Hallett M, eds. *Principles and practice of movement disorders*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007:307–343.
23. Dashtipour K, Swope DM. Cervical dystonia. In: Katie K, Leo Verhagen M, eds. *Encyclopedia of movement disorders*. Oxford: Academic Press; 2010:203–207.
24. Da Costa RC. Cervical spondylomyelopathy (wobbler syndrome) in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40:881–913.
25. Delgado MR, Albright AL. Movement disorders in children: definitions, classifications, and grading systems. *J Child Neurol* 2003; 18(Suppl 1):S1–S8.
26. Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, et al. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2006; 40:487–493.
27. Dooley JM. Tic disorders in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13:231–242.
28. Stern J. Update on tic disorders and Tourette syndrome. *Paediatr Child Health* 2010; 20:411–415.
29. Wang L, Simpson HB, Dulawa SC. Assessing the validity of current mouse genetic models of obsessive-compulsive disorder. *Behav Pharmacol* 2009; 20:119–133.

---

30. Muthugovindan D, Singer H. Motor stereotypy disorders. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:131–136.

31. Dodman NH, Karlsson EK, Moon-Fanelli A, et al. A canine chromosome 7 locus confers compulsive disorder susceptibility. *Mol Psychiatry* 2010; 15:8–10.

## IV. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es detaillierte klinische Daten zum episodischen Kopftremor-Syndrom (*Head bobbing* /HB) beim Dobermann zu erheben.

Es konnten zwei unterschiedliche Phänotypen beschrieben werden, die sich hinsichtlich der Richtung von HB unterschieden. *Head bobbing* manifestierte sich entweder ausschließlich in vertikalem oder horizontalem Kopftremor. Nur selten wies ein Individuum beide Arten von Kopftremor auf. Die Dauer der einzelnen HB-Episoden variierte hochgradig. Es wurden sowohl sehr kurze Episoden von zehn Sekunden, wie auch sehr lange Episoden, welche bis zu drei Stunden andauerten beschrieben. *Head bobbing*-Episoden tendierten dazu gehäuft an bestimmten Tagen aufzutreten. Die Anzahl der HB-Episoden an einem Tag konnte dabei zwischen ein und 20 betragen. Tage mit HB traten in unterschiedlichen Zeitabständen auf. *Head bobbing* konnte sich bereits nach nur einem Tag, manchmal aber auch erst nach mehreren Wochen oder gar Jahren wiederholen. Das Alter bei der Erstmanifestation, also dem Krankheitsbeginn, variierte hochgradig zwischen zehn Wochen und neun Jahren, jedoch wurden die ersten HB-Episoden bei etwa zwei Drittel der Hunde bereits im ersten Lebensjahr beobachtet. Betroffene Hunde waren während der HB-Episoden durchweg ansprechbar und reagierten auf externe Stimuli. Die meisten Hundebesitzer waren in der Lage HB-Episoden durch bestimmte Aktionen (z. B. Futter, Spielzeug) sofort zu unterbrechen. Dies konnte auch in den eingesendeten Videoaufnahmen dokumentiert werden. Nur eine kleinere Anzahl von Hunden wies sehr lange und fast täglich auftretende HB-Episoden auf, welche teilweise nicht oder nur schwer zu unterbrechen waren. Die Daten wiesen auf variable Subtypen von episodischem HB hin, insbesondere auf das Vorliegen einer früh einsetzenden familiären Form, welche charakterisiert war durch Einsetzen der Symptomatik innerhalb des ersten Lebensjahres und der Tatsache, dass mehrere Geschwistertiere betroffen waren. Desweiteren wurde eine sporadische Form identifiziert, bei der erstmals beobachtet wurde, dass sich HB bei Dobermännern über fünf Jahren manifestierte oder alternativ nur im Zusammenhang mit besonderen Situationen wie Krankheit, Erholung von operativen Eingriffen, Medikamentengabe, Läufigkeit, Scheinträchtigkeit oder Trächtigkeit auftrat. Diese besonderen Situationen führten auch bei einigen der Hunde, die regelmäßig

HB-Episoden zeigten, zu einer deutlichen Häufung und/oder Verstärkung der Symptomatik.

Da trotz eingehender medizinischer Diagnostik mit bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie, funktionellen Untersuchungen wie der Elektrodiagnostik und Elektroenzephalographie und eingehenden metabolischen Untersuchungen keine strukturellen, funktionellen oder metabolischen Veränderungen nachweisbar waren, wurde HB in die Klasse idiopathischer paroxysmaler Bewegungsstörungen eingestuft.

Das gehäufte Vorkommen bei einer Rasse, dem Dobermann und die Tatsache, dass die betroffenen Hunde, deren Stammbäume zur Auswertung vorlagen, alle auf einen gemeinsamen Ahnen zurückverfolgt werden konnten, deuten auf einen genetischen Ursprung von HB hin. Der unterschiedliche klinische Verlauf und das variable Alter bei Krankheitsbeginn legen nahe, dass dieser klassische Phänotyp vermutlich durch mehrere Gene und/oder auch durch Umwelteinflüsse beeinflusst wird. Die Stammbaumanalysen konnten einen autosomal rezessiven oder gar dominanten Erbgang nicht ausschließen.

Es wurde diskutiert, ob HB eine Manifestation von komplexen fokalen epileptischen Anfällen sein könnte. Allerdings reagierten die Hunde während der HB-Episoden immer auf externe Stimuli und ihre Episoden konnten in den meisten Fällen durch die Besitzer sofort unterbrochen werden. Keiner der Hunde zeigte während einer HB-Episode autonome Symptome wie Kot- oder Urinverlust oder vermehrten Speichelfluss. Auch zeigte kein Hund während der Episoden eine eingeschränkte Bewusstseinslage. Diese Beobachtungen konnten sowohl anhand der eingesandten Videoaufnahmen, wie auch vor Ort oder in der Klinik bei der Beobachtung der HB-Episoden bestätigt werden. Zusätzlich bestätigt wurde dies durch die Ergebnisse der Elektroenzephalographie in der sich keine epileptiforme Aktivität aufzeigen lies. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass das EEG falsch negative Ergebnisse lieferte, da sich die Ableitung des EEG auf eine halbe Stunde unter Sedation oder gar Vollnarkose beschränkte. Desweiteren gelang es nicht eine Aufzeichnung während einer HB-Episode anzufertigen. Ebenfalls nicht auszuschließen ist, dass fokale Spikes übersehen wurden, da die Abgrenzung zu Artefakten im Einzelfall anspruchsvoll sein kann (RAITH et al., 2010). Nur zwei der Hunde litten unter generalisierten epileptischen Anfällen zusätzlich zu HB. Durch die Gabe von Antiepileptika konnte zwar eine Verbesserung der

epileptischen Anfälle, aber keine Verbesserung der HB-Episoden bei diesen Hunden erreicht werden. Dies bestätigt frühere Therapieversuche, bei welchen ebenfalls keine Besserung auf Antiepileptika eingetreten ist. Auch diese Autoren halten epileptiforme Aktivität als Auslöser für HB für unwahrscheinlich (DE LAHUNTA et al., 2006; DE LAHUNTA & GLASS, 2009a). In der Beschreibung der juvenilen Epilepsie beim Lagotto Romagnolo, welche charakterisiert ist durch episodische Ataxie, Muskelsteifheit und Tremor, wurde allerdings von einem betroffenen Hund berichtet, welcher ebenfalls episodischen horizontalen Kopftremor zeigte. Aufgrund von beeinträchtigter Bewusstseinslage und interiktaler Spike-Aktivität im EEG wurden in diesem Fall die Kopfbewegungen als fokale epileptiforme Anfälle eingestuft (JOKINEN et al., 2007). Man kann diskutieren ob die von den Besitzern im Anschluss an HB-Episoden beschriebenen Verhaltensänderungen, wie z.B. das Suchen der Nähe zum Besitzer, Müdigkeit oder Unruhe, welche von 20,7 % (18/87) der Besitzer betroffener Dobermänner berichtet wurden, als postiktale Phase anzusehen wäre. Bei keinem der Hunde konnte jedoch ein postiktaler Verlust des Sehvermögens, Ataxie oder eine eingeschränkte Bewusstseinslage festgestellt werden. Um epileptiforme Aktivität während der HB-Episoden gänzlich ausschließen zu können, wären weitere Untersuchungen mit Langzeit-EEG und simultanem Videomonitoring vor, während und unmittelbar nach den HB-Episoden erforderlich. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung stand diese technische Ausrüstung noch nicht zur Verfügung (POMA et al., 2010; BRAUER et al., 2011).

Paroxysmale Bewegungsstörungen, die nicht als epileptiforme Aktivität eingestuft werden, sind sowohl beim Menschen in Form von Myoklonus, Tics, Dystonie, Chorea, Athetosis und Stiffman-Syndrom, als auch beim Hund wie Dyskinesie beim Boxer, beim Bichon Frise und beim Chinook, sowie *Scottie cramp*/hyperkinetische Episoden beim Scottish Terrier, hyperkinetische Bewegungen beim Sheltie, und episodischer Kollaps beim Cavalier King Charles Spaniel beschrieben (MEYERS et al., 1969; HERRTAGE & PALMER, 1983; NAKAHATA et al., 1992; RAMSEY et al., 1999; PENDERIS & FRANKLIN, 2001; JOHN N, 2007; FRANCISCO, 2009; CARDOSO, 2010; PACKER et al., 2010; HADAVI et al., 2011). Mit Ausnahme des „Head nodding tics“ (Kopf-Nick Tic) bei Kindern sind keine stetig nur auf den Kopf beschränkt.



Andauernde oder episodische vertikale oder horizontale Kopfbewegungen wurden auch bei Kindern beschrieben und als *Bobble head doll Syndrom* (Wackelkopfpuppen-Syndrom) bezeichnet. Oft ist dieses Syndrom assoziiert mit dem Vorhandsein einer Zyste im dritten Ventrikel des Gehirns und einem intermittierenden Verschluss der *Foramina Monroi* und/oder des *Aqueductus mesencephali*. Die Folge sind Abflussstörungen der Zerebrospinalflüssigkeit aus den zentralen Ventrikeln (WIESE et al., 1985a; BHATTACHARYYA et al., 2003; ZAMPONI et al., 2005). Fünf von HB betroffene Dobermänner wurden im Rahmen der vorliegenden Studie einer Magnetresonanztomographie des Kopfes unterzogen. Keiner der Hunde zeigte relevante zystische Läsionen, Anzeichen eines Hydrozephalus oder einer Syringomyelie. Allerdings wurden der Gehirndruck und die Geschwindigkeit des Liquorflusses nicht gemessen. Um diese Messungen vornehmen zu können wäre eine spezielle Software (kinematographische Kernspintomographie) notwendig (KAPSALAKI et al., 2012; ZHANG & LI, 2012).

Zu diskutieren ist auch ob HB eine Manifestation einer vestibulären Erkrankung darstellen könnte. In der Literatur sind Schilderungen zu finden, welche über das Auftreten von Nystagmus nach intensiven Kopfbewegungen berichten. In diesen Fällen konnten zentrale oder periphere vestibuläre Läsionen nachgewiesen werden, welche eventuell zu einem unilateralen Verlust der Inhibition auf das Vestibularorgan führen (HAIN et al., 1987). In der älteren Literatur wurde von Kopfbewegungen und Nystagmus bei Kindern im Zusammenhang mit Rickettsieninfektionen berichtet. Die Kopfbewegungen sowie der Nystagmus, welcher auch auf ein Auge beschränkt sein konnte, starteten üblicherweise wenn die Kinder ein Ziel mit den Augen anvisierten. Zu beachten ist, dass die Geschwindigkeit der Kopfbewegungen in diesen Fällen zwischen 4 und 5 Hz betrug und somit wesentlich niedriger war als bei Dobermännern mit HB in der vorliegenden Studie (HADDEN, 1890; 1906). Der Dobermann gehört allerdings zu den wenigen Rassen bei denen ein kongenitales Vestibularsyndrom beschrieben ist. Dieses ist mit einer lymphozytären Labyrinthitis assoziiert worden (FORBES & COOK, 1991). Bei keinem der Hunde, die an der Studie teilnahmen, konnten im Vorbericht oder bei der neurologischen Untersuchung Hinweise auf eine Erkrankung des Vestibularorgans gefunden werden. Keiner der Besitzer oder der behandelnden Tierärzte berichtete von spontan auftretendem Nystagmus im

Zusammenhang mit HB. Auch konnte der Autor der vorliegenden Arbeit selbst während der im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen keinen Nystagmus bei den Hunden zwischen und während HB-Episoden beobachten oder durch Lageveränderung auslösen. Beim größten Teil der Hunde (71/87) wurde die neurologische Untersuchung vom Autor der vorliegenden Arbeit selbst durchgeführt und gegebenenfalls durch einen Diplomate für Neurologie reevaluiert. Keiner der Hunde zeigte Symptome vestibulärer Ataxie (z. B. Seitwärtsdrall). Eine dezente Kopfschiefhaltung konnte lediglich in fünf der Videoaufnahmen betroffener Hunde während einer HB-Episode festgestellt werden. Dass HB eine Form von einer vestibulären Erkrankung ist, erscheint daher unwahrscheinlich.

Eine alternative Hypothese wäre, dass HB eine Form von Kopftremor darstellt, der in Zusammenhang mit einer Kleinhirnerkrankung auftritt. Am häufigsten tritt isolierter Kopftremor beim Hund bei Erkrankungen als Intentionstremor auf. Bei der klinischen und neurologischen Untersuchung konnten keine Hinweise auf eine Erkrankung des Kleinhirns festgestellt werden. Keiner der Hunde zeigte Anzeichen von Bewegungsstörungen mit Hypermetrie oder zerebellärer Ataxie. Desweiteren wurde eine derartige Form des Kopftremors bei Hunden mit zerebellären Läsionen noch nicht beschrieben. Zerebellärer Tremor (Intentionstremor), wird als eine Untergruppe des Aktionstremors klassifiziert, welcher üblicherweise durch zielgerichtete Bewegungen ausgelöst wird (DEUSCHL et al., 1998; DE LAHUNTA & GLASS, 2009b). Intentionstremor wird nicht beobachtet während die Hunde entspannt sind. Bei der Magnetresonanztomographie fünf betroffener Dobermänner ließen sich keine strukturellen Veränderungen des Kleinhirns nachweisen. Es ist allerdings nicht gelungen im Rahmen dieser Studie pathologische Untersuchungen betroffener Hunde durchzuführen, und somit ist das Vorliegen von nur mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen im Kleinhirn nicht vollkommen auszuschließen.

An dieser Stelle soll genannt werden, dass eine Form von „*Head bobbing*“ interessanterweise auch bei Vögeln beschrieben wird. Die Kopfbewegungen werden hierbei in zwei Phasen eingeteilt. In der ersten Phase bewegt der Vogel seinen Kopf schnell nach vorne, während dieser in der zweiten Phase stationär bleibt und sich nur der Rest des Körpers bewegt (optisch wirkt dies als ob sich der Kopf nach hinten bewegen würde). Diese Art der Kopfbewegungen treten nur im

Zusammenhang mit bipedalen Laufbewegungen auf und haben zum episodischen Kopftremor beim Dobermann keine Verbindung (FUJITA, 2006; NECKER, 2007).

Ein kontinuierlicher Aktionstremor des Kopfes mit einer Geschwindigkeit von 6,5 bis zu 8,5 Hz, welcher optisch stark an HB erinnert, wurde auch bei einem Seeotter beschrieben. In diesem Fall ließen sich Parallelen zum Essentiellen Tremor des Menschen aufzeigen. Im Zerebellum des betroffenen Tieres wurde eine hochgradige Vakuolisierung der Purkinjezellen festgestellt (LOUIS et al., 2004). Zu beachten ist, dass auch dieses Tier trotz offensichtlicher Veränderungen im Kleinhirn keinen typischen Intentionstremor gezeigt hat. Obwohl in der Magnetresonanztomographie betroffener Dobermänner keine strukturellen Veränderungen des Kleinhirns festgestellt wurden, kann eine Beteiligung des Kleinhirns bei Dobermännern mit HB nur durch histopathologische Untersuchungen des Gehirns ausgeschlossen werden.

Bewegungsstörungen beim Menschen haben ihren Ursprung meist in den Basalganglien, die den wichtigsten Bestandteil des extrapyramidalen Systems darstellen.

Morbus Parkinson ist bedingt durch einen Verlust an Dopamin-produzierenden Neuronen. Klinisch stehen meist der Tremor v. a. in den Extremitäten in Form eines Ruhetremor, seltener auch Aktionstremor und die Bradykinesie im Vordergrund (HUANG et al., 2004; BARTELS & LEENDERS, 2009b; CHEN & TSAI, 2010; PAHWA & LYONS, 2010). Abgesehen von der klassischen sporadischen Form, konnten auch diverse Gene, welche an der Entstehung von Morbus Parkinson beteiligt zu sein scheinen, identifiziert werden (KLEIN et al., 2009; CLARK et al., 2010).

Essentieller Tremor tritt in der Regel in Form eines bilateral symmetrischen Halte- oder kinetischen Tremors in Erscheinung, seltener auch in Form eines Ruhetremors (COHEN et al., 2003). Der ET betrifft meist die oberen Extremitäten und/oder den Kopf, während willkürliche Bewegungen ausgeführt oder Extremitäten gegen die Schwerkraft gehalten werden (DEUSCHL & ELBLE, 2009). Die klinische und genetische Heterogenität, wie auch ein Mangel an passenden Tiermodellen behindern die Klärung der zugrundeliegenden Pathophysiologie des ET. Sachverhalte wie die Neurotoxizität von Harman-

Derivaten, neuronale Degeneration des Zerebellums und Hirnstamms, sowie eine Assoziation mit einer Mutation im LINGO1 Gen, die im Zusammenhang mit ET beobachtet werden, liefern Anreize für weitere Untersuchungen (LOUIS & VONSATTEL, 2008; LOUIS et al., 2010; THIER et al., 2010). Klinische Subtypen des ET, vor allem eine familiäre Form welche bei jungen Erwachsenen beobachtet wird, sind ähnlich den Subtypen beim Dobermann mit HB. Dennoch existieren große Ungleichheiten. Ein maßgeblicher Unterschied ist, dass der ET beim Menschen nicht in paroxysmaler Form auftritt. Darüber hinaus konnte HB weder als Ruhe- noch als Aktionstremor klassifiziert werden, da HB beim Auflegen des Kopfes nicht zum Erliegen kam, sondern lediglich weniger sichtbar war. Auch verläuft HB nicht progressiv und bei keinem der Hunde konnte ein Verlust der kognitiven Fähigkeiten mit zunehmender Dauer festgestellt werden.

Horizontale und vertikale Bewegungen des Kopfes, unregelmäßig in Amplitude und Auftreten sind auch ein Kennzeichen von zervikaler Dystonie (JEDYNAK et al., 1991; FAHN et al., 2007c; DASHTIPOUR & SWOPE, 2010). In fünf Videoaufnahmen betroffener Dobermänner konnte eine leichte Kopfschiefhaltung während einer HB-Episode beobachtet werden. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass HB bei Dobermännern auch eine Manifestation einer Dystonie oder dass eine koexistente zervikale Dystonie vorliegen könnte. Jedoch tritt auch dystonischer Tremor nicht in paroxysmaler Form auf. Desweiteren geht die zervikale Dystonie in den meisten Fällen mit deutlichen Schmerzen im Halsbereich und funktioneller Beeinträchtigung einher (CHAN et al., 1991; LOBBEZOO et al., 1996; KUTVONEN et al., 1997). Beim Dobermann ist eine starke Rasseprädisposition für die zervikale Spondylomyelopathie bekannt, aber weder bei den durchgeführten neurologischen Untersuchungen, noch die Beschreibungen der Besitzer selbst konnten schlüssig eine veränderte Haltung des Kopfes oder gar Schmerzen im Bereich der Halswirbelsäule identifizieren (DA COSTA, 2010).

Ein sehr interessantes Resultat war, dass HB oft verstärkt oder nur in Verbindung mit Krankheit, Erholung von operativen Eingriffen, diversen Medikamenten, Läufigkeit, Scheinträchtigkeit oder Trächtigkeit auftrat. Dies könnte man auch als Hinweis deuten, dass HB eine Form von Verhaltensstörung darstellen könnte. Zu bedenken wären unter anderem Stereotypien, obsessiv kompulsive Zwangsstörungen, Tics oder auch das Tourette-Syndrom (DELGADO &

ALBRIGHT, 2003; DINIZ et al., 2006; DOOLEY, 2006; STERN, 2010). Eine motorische stereotype Bewegungsstörung ist bei Kindern beschrieben, welche mit einer Geschwindigkeit von etwa ein bis zwei Mal pro Sekunde mit dem Kopf nicken (MUTHUGOVINDAN & SINGER, 2009). Eine Studie hat eine Verbindung von stereotypischem Verhalten beim Dobermann mit der CDH2 Genregion auf dem Chromosom 7 gezeigt (DODMAN et al., 2010). Die rhythmische Natur von HB spricht jedoch gegen ein genetisches Modell für Tics. Zusätzlich fanden wir keine Anzeichen dafür, dass HB mit starkem Drang und Erleichterung, welche als charakteristisch für Zwangsstörungen betrachtet werden, assoziiert war. Ein Großteil der Hunde zeigte starkes Unwohlsein während der HB-Episoden und versuchte die Kopfbewegungen selbst mit Pressen des Kopfes gegen einen Gegenstand oder mit Hilfe der Pfoten zu stoppen. Jedoch sind die Hunde selbst nicht in der Lage den Tremor zu unterbrechen, was ebenfalls gegen eine Verhaltensstörung spricht. Desweiteren war stereotypisches Verhalten gleichwertig präsent in der Gruppe der betroffenen Hunde, sowie in der nicht betroffenen Kontrollgruppe. Dies spricht somit dafür, dass HB keine Form einer Verhaltensstörung, sondern ein gesondertes Syndrom ist. Um jedoch detaillierter festlegen zu können ob HB ein genetisches Modell für obsessiv kompulsive Zwangsstörungen sein könnte, sollte das Ansprechen von HB auf Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer untersucht werden (WANG et al., 2009).

Psychogener Tremor präsentiert sich in der Humanmedizin sehr individuell und die Diagnose ist oft schwierig (WALLESCH, 2008). Typische Erscheinungen beim psychogen bedingten Tremor sind unter anderem: das plötzliche Eintreten und/oder eine plötzliche Remission der Symptome, ungewöhnliche Kombinationen an Ruhe- und Aktionstremor, sowie die Verbesserung oder sofortiger Stop der Symptome bei Ablenkung (DEUSCHL et al., 1998). All diese Punkte konnten auch bei Dobermännern mit HB beobachtet werden. Einzelne HB-Episoden traten immer akut ohne Vorankündigung auf und verschwanden ebenfalls blitzartig wieder. Eine Zuordnung zu einer bestimmten Tremorform war nicht möglich, da HB sowohl in Form eines Aktionstremors (Kopf wird aktiv gegen die Schwerkraft gehalten) als auch in Form eines Ruhetremors (Kopf liegt auf einem Untergrund auf) auftrat. Als gemeinsamer wichtiger Punkt ist die sofortige Unterbrechbarkeit des Tremors durch den Besitzer zu sehen. Die Pathophysiologie des psychogenen Tremors ist nicht geklärt, oft erscheint die

Geschwindigkeit der Bewegungen zu schnell um diese als willkürliche Bewegungen anzusehen (RAETHJEN et al., 2004). Allerdings ist auch hier wieder zu betonen, dass die Hunde selbst nicht in der Lage waren den Tremor zu beeinflussen oder zu beenden. Dieses Ergebnis und die Tatsache, dass psychogener Tremor meist in einer deutlich variablen Frequenz (3 - 10 Hz) auftritt, sprechen gegen einen psychogenen Ursprung von HB in Dobermännern.

Es bleibt die Hypothese, dass HB eine Form paroxysmaler Dyskinesie darstellen könnte. Letztere beruhen oft entweder auf einer Ionenkanalstörung oder auch einer Neurotransmitterstörung. Ionenkanal- und Neurotransmittererkrankungen haben die Tendenz sich mit episodischen Symptomen zu manifestieren. Zu den bekannten Ionenkanalerkrankungen beim Menschen gehören Myotonien, periodische Paralysen, episodische Ataxie, hemiplegische Migräne, wie auch kardiale Erkrankungen (idiopathisches Kammerflimmern) (JURKAT-ROTT et al., 2010; KULLMANN & WAXMAN, 2010; RYAN & PTACEK, 2010). Ein Fall hereditärer Myotonie konnte beim Australian Cattle Dog nachgewiesen werden. Das klinische Bild war geprägt durch einen erhöhten Muskeltonus und verlangsamte Relaxation der Muskulatur. Analog zur Myotonie beim Minischnauzer konnte beim Australian Cattle Dog eine ursächliche Mutation im CLCN1 Gen nachgewiesen werden. Das CLCN1 Gen kodiert für den Chlorid-Kanal des Skelettmuskels (VITE et al., 1998; FINNIGAN et al., 2007). Das CLCN1 Gen gilt als Kandidaten-Gen für hereditäre Myotonie. Ursächliche Mutationen wurden desweiteren bei der Ziege, dem Pferd, und auch beim Menschen nachgewiesen (BECK et al., 1996; WIJNBERG et al., 2011). Eine weitere Ionenkanalerkrankung ist beim Pferd beschrieben und unter der Bezeichnung equine periodische hyperkalämische Paralyse bekannt. Die Pferde zeigen allgemein eine intensivere Bemuskelung, Muskelfaszikulationen, Spasmus und Schwäche in Kombination mit einem erhöhten Kaliumplasmaspiegel. Die zugrunde liegende Mutation liegt im Genabschnitt, welcher für den Natrium-Kanal des Skelettmuskels kodiert. Es handelt sich hierbei um einen autosomal dominanten Erbgang (NAYLOR, 1994).

In der Vergangenheit wurden auch oft Segregationsanalysen zum Nachweis einer Heritabilität und Prognose des möglichen Vererbungsmodus verwendet (KATHMANN et al., 1999; OBERBAUER et al., 2003; WESSMANN et al., 2004; STARR et al., 2007). Hierfür ist jedoch eine große Anzahl an eng

verwandten Hunden notwendig, deren Krankheitsstatus bekannt sein muss (LICHT et al., 2007). Fehlerquellen entstehen durch unzureichende Phänotypisierung der Tiere. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Prognose des Vererbungsmodus zunächst ein gemeinsamer Stammbaum erstellt. Der Anteil der von HB betroffenen Welpen eines Wurfes betrug zwischen 20 und 50 %. Dies kann sowohl bei einem rezessiven als auch bei einem dominanten Erbgang beobachtet werden, je nachdem ob beide Elterntiere Merkmalsträger sind oder nicht. In der Regel war es nicht möglich, den Phänotyp aller Welpen eines Wurfs sowie der Eltern zu erfassen. Der Phänotyp der Mutter war in den meisten Fällen bekannt, da diese meist vom Züchter gehalten wird und dieser auch die Welpen vermittelt. Diese Züchter werden somit oft von besorgten Besitzern kontaktiert, sobald deren Hunde zum ersten Mal HB aufzeigten. Jedoch werden die Züchter, welche die männlichen Zuchtrüden besitzen, in der Regel nicht mit den Welpenbesitzern konfrontiert und ließen sich auch weniger zu einer Aussage bezüglich des Phänotyps ihres Rüden bewegen.

Als großes Problem für molekulargenetische Untersuchungen stellte sich die Bildung einer nicht-betroffenen Kontrollgruppe heraus. Es konnte keine klare Altersgrenze für die Prädisposition zu HB festgelegt werden. Vergleichend hierzu wurde für die idiopathische Epilepsie beim Hund eine Altersgrenze von fünf Jahren festgesetzt, da 90 % der Hunde vor Vollendung des fünften Lebensjahres ihren ersten Anfall zeigen (BERENDT et al., 2002; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005). Anders als bei der idiopathischen Epilepsie, manifestierte sich HB im Einzelfall auch erst im hohen Alter. Insbesondere die sporadische Form bereitet bei der Erstellung einer Kontrollgruppe Probleme. Nicht jeder Hund aus der Kontrollgruppe war allen oben genannten besonderen Situationen ausgesetzt (z. B. Operation, Trächtigkeit) und es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass er in solchen Situationen HB aufweisen würde. Daher waren auch nur Dobermänner über fünf Jahren zur Kontrollgruppe zugelassen. Leider war es nicht möglich, die Altersgrenze höher zu legen, da die durchschnittliche Lebensdauer des Dobermanns aufgrund der DCM nur noch bei durchschnittlich sechs bis sieben Jahren liegt. Möglicherweise erschweren multiple Geninteraktionen und Umwelteinflüsse die Aufklärung von HB. In Folge dessen sollten sich genomweite Assoziationsstudien auf die frühe familiäre Form von HB konzentrieren. Eine weitere Herangehensweise wäre Kandidaten-Gene zu untersuchen, wie z.B. LINGO1 oder CDH2. Allerdings existiert kein klares

phänotypisches Äquivalent beim Menschen und somit sind solche Untersuchungen oft nicht besonders erfolgsversprechend (VAN POUCKE et al., 2012).

Limitationen der vorliegenden Arbeit sind zum einen, dass der Hauptteil der Daten aus ausführlichen Fragebögen gewonnen wurde, welche somit subjektiven Eindrücken unterliegen. Mit einer entsprechenden Anzahl an Besitzern und anschließender intensiver telefonischer Befragung wurde versucht die subjektiven Eindrücke zu minimieren. Auch wurden die Besitzer angehalten, Videoaufnahmen ihrer Hunde während HB-Episoden anzufertigen. Zum anderen wurden nicht alle betroffenen Dobermänner und nur ein Teil der Kontrollhunde einer neurologischen und labordiagnostischen Untersuchung unterzogen. Allerdings wurde bei 71 von 87 betroffenen Hunden die neurologische Untersuchung vom Autor selber und teilweise zusätzlich von einem Diplomate für Neurologie durchgeführt. Weiterführende Diagnostik wurde nur in fünf betroffenen Dobermännern durchgeführt. Dies diente jedoch lediglich dem Ausschluss struktureller Läsionen und war zur weiteren Beschreibung der Klinik nicht notwendig. In den meisten klinischen Studien ist es ebenfalls nicht üblich, alle Patienten vollständiger Diagnostik zu unterziehen (JAGGY et al., 1998; WESSMANN et al., 2004; HÜLSMEYER et al., 2010). Kritisch ist ebenfalls die Rückführung der betroffenen Dobermänner auf einen gemeinsamen Vorfahren zu sehen, da die Rasse Dobermann einen sehr engen Genpool aufweist und womöglich auch alle nicht betroffenen Dobermänner auf die gleichen Vorfahren zurückzuführen sind.

Zukünftige Studien fokussieren sich auf Langzeit-EEG Aufnahmen, histopathologische Untersuchungen, genomweite Assoziationsstudien, sowie dem klinischen Vergleich anderer häufig betroffener Rassen wie dem Boxer und der Bulldogge. Auch diagnostische Therapieversuche könnten weitere wertvolle Hinweise zur möglichen Ursache geben.



## V. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Studie war es detaillierte Daten zum klinischen Bild des *Head bobbing Syndroms* beim Dobermann zu erheben. Ein wesentlicher weiterer Aspekt dieser Arbeit lag in der Auswertung der Stammbäume betroffener Dobermänner, um eine Aussage über eine mögliche genetische Komponente treffen zu können. Desweiteren wurden Blutproben von Dobermännern mit HB und gesunden Dobermännern für weitere molekulargenetische Untersuchungen archiviert.

Betroffene Dobermänner wurden durch Aufrufe auf der Internetseite der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und in Tierbesitzerforen identifiziert. Die Datenerfassung basierte auf der Auswertung von Fragebögen und Abstammungsnachweisen. Informationen in Fragebögen wurden durch detaillierte Telefoninterviews und Reevaluierung vorhandener Videoaufnahmen weiter verifiziert. Eine klinische, neurologische und labordiagnostische Untersuchung wurde ergänzend bei einem großen Teil der betroffenen Dobermänner durchgeführt. Bei fünf Dobermännern mit HB-Episoden wurde eine detaillierte Diagnostik inklusive Magnetresonanztomographie des Kopfes und Halses, Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule, Elektroenzephalographie, Elektromyographie und Nervenleitgeschwindigkeitsstudien, Hirnstammpotentialen, Liquoranalyse und metabolischem Screening durchgeführt.

Die klinischen Daten von 87 Dobermännern mit HB wurden detailliert analysiert. *Head bobbing* wurde als eine idiopathische paroxysmale Bewegungsstörung klassifiziert. Normale Bewusstseinslage während der Episoden, Fehlen von autonomen Symptomen und das unauffällige EEG sprachen gegen eine fokale Epilepsie. Der individuelle Phänotyp manifestierte sich in ausschließlich vertikalem oder ausschließlich horizontalem HB. Nur selten waren bei einem Hund beide Arten von HB zu beobachten. Die Dauer einzelner Episoden von HB variierte erheblich (von 10 Sekunden bis zu 3 Stunden; Median: 3 Minuten). Viele Dobermänner zeigten mehrere Episoden an einem Tag (1 – 20/Tag; Median: 2/Tag). Die Zeitabstände zwischen den Tagen, an denen HB beobachtet wurde, variierten von einem Tag, mehreren Wochen oder sogar Jahren (1 - 1800 Tage; Median: 60 Tage). Es wurde sowohl eine frühe familiäre Form mit Auftreten der

ersten Symptome innerhalb des ersten Lebensjahres und mehreren betroffenen Geschwistertieren, wie auch eine sporadische Form mit Erstmanifestation jenseits des fünften Lebensjahres oder nur im Zusammenhang mit besonderen Situationen wie Operationen oder Trächtigkeit identifiziert. Die genannten besonderen Situationen führten darüber hinaus bei vielen betroffenen Dobermännern zu einer Häufung von HB-Episoden und/oder zu einer Intensivierung der Symptome. Alle Dobermänner, die HB aufwiesen, konnten auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückgeführt werden.

Episodischer Kopftremor (*Head bobbing*) beim Dobermann wurde als eine genetisch bedingte Erkrankung, deren Ausprägung möglicherweise durch den Einfluss von Umweltfaktoren und/oder mehreren Genen beeinflusst wird, eingestuft.

## VI. SUMMARY

This study was intended to collect detailed data to describe the phenomenology and the clinical course of the head bobbing syndrome with Doberman pinschers. An essential further aspect of this study was the interpretation of the pedigrees of affected Doberman pinschers in order to be in a position to identify a possible mode of inheritance. Additionally blood samples from affected and non-affected Doberman pinschers were collected to be used for further genetic examination.

Affected Doberman pinschers were identified through announcements placed on the clinic's homepage and on internet forums. Data acquisition was based on the interpretation of detailed questionnaires and pedigree analysis. Information from questionnaires was verified through extensive telephone interviews and re-evaluation of existing video recordings. In addition clinical, neurological and laboratory examinations were conducted with a great number of affected Doberman pinschers. Five affected Doberman pinschers underwent detailed diagnostics including radiographs of the cervical spine, magnetic resonance imaging of head and neck, electroencephalography, electromyography, brainstem auditory evoked potentials, analysis of cerebrospinal fluid and metabolic screening.

The data of 87 affected Doberman pinschers were analyzed. Head bobbing was classified as an idiopathic paroxysmal movement disorder. Unimpaired consciousness during HB episodes, absence of autonomic signs and normal electroencephalography disapprove of focal epilepsy. Affected Doberman pinschers showed individual phenotypes of either horizontal or vertical head movements, but rarely did a dog exhibit head movements in both directions. There was considerable variation in duration (10 seconds to 3 hours; median: 3 minutes) of the HB episodes. A great number of dogs had several HB episodes a day (1 - 20 episodes/day; median: 2/day). Intervals between days with HB varied from one to several weeks or years (1 – 1800 days; median: 60 days). Two main important forms of episodic head tremor were identified: a familial early-onset form (age under 1 year) that affected littermates at a young age, and a sporadic form which occurred in dogs older than 5 years or only in special situations (for example operation, pregnancy). The special situations mentioned above led to an

accumulation of HB episodes and/or reinforcement of the head tremor in affected Doberman pinschers. The affected Doberman pinschers could be traced back to a common sire.

In conclusion episodic head bobbing in Doberman pinschers appears as a disease of genetic origin whose clinical intensity is possibly influenced through environmental conditions and/or several genes.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood NW. The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 283-6.

Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2004; 351: 1972-7.

Ahn Y, Cho BK, Wang KC. Bobble-head doll syndrome associated with subduroperitoneal shunt malfunction. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 234-7.

Amann JF, Tomlinson J, Hankison JK. Myotonia in a chow chow. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 187: 415-7.

Amara AW, Watts RL, Walker HC. The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 15-24.

ANONYMUS. A Lecture ON HEAD - NODDING WITH NYSTAGMUS IN INFANCY. *The Lancet* 1906; 168: 207-9.

Baker TL, Foutz AS, McNerney V, Mitler MM, Dement WC. Canine model of narcolepsy: genetic and developmental determinants. *Experimental Neurology* 1982; 75: 729-42.

Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrone R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-9.

Bartels AL, Leenders KL. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease: evidence from animal models to human in vivo studies with [11C]-PK11195 PET. *Mov Disord* 2007; 22: 1852-6.

Bartels AL, Leenders KL. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009a; 45: 915-21.

Bartels AL, Leenders KL. Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009b; 45: 915-21.

Beck CL, Fahlke C, George AL, Jr. Molecular basis for decreased muscle chloride conductance in the myotonic goat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 11248-52.

Benito-Leon J. Essential tremor: one of the most common neurodegenerative diseases? *Neuroepidemiology* 2011; 36: 77-8.

Benson RE, Catalfamo JL, Dodds WJ. A multispecies enzyme-linked immunosorbent assay for von Willebrand's factor. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 420-7.

Benton JW, Nellhaus G, Huttenlocher PR, Ojemann RG, Dodge PR. The bobble-head doll syndrome. Report of a unique truncal tremor associated with third ventricular cyst and hydrocephalus in children. *Neurology* 1966: 725-9.

Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 262-8.

Bhattacharyya KB, Senapati A, Basu S, Bhattacharya S, Ghosh S. Bobble-head doll syndrome: some atypical features with a new lesion and review of the literature. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 216-20.

Bhatti SF, Vanhaesebrouck AE, Van Soens I, Martle VA, Polis IE, Rusbridge C,

Van Ham LM. Myokymia and neuromyotonia in 37 Jack Russell terriers. *Vet J* 2011; 189: 284-8.

Boecker H, Brooks DJ. Functional imaging of tremor. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3: 64-72.

Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003a; 299: 256-9.

Bonifati V, Rizzu P, Squitieri F, Krieger E, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, van Duijn CM, Oostra B, Meco G, Heutink P. DJ-1( PARK7), a novel gene for autosomal recessive, early onset parkinsonism. *Neurological Sciences* 2003b; 24: 159-60.

Bonilha L, de Vries PM, Vincent DJ, Rorden C, Morgan PS, Hurd MW, Besenski N, Bergmann KJ, Hinson VK. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 1110-6.

Bonilha L, de Vries PM, Hurd MW, Rorden C, Morgan PS, Besenski N, Bergmann KJ, Hinson VK. Disrupted thalamic prefrontal pathways in patients with idiopathic dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 64-7.

Bosboom JL, Stoffers D, Wolters E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004; 111: 1303-15.

Bradley D, Whelan R, Walsh R, Reilly RB, Hutchinson S, Molloy F, Hutchinson M. Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain* 2009; 132: 2327-35.

Brauer C, Kastner SB, Rohn K, Schenk HC, Tunsmeier J, Tipold A.

Electroencephalographic recordings in dogs suffering from idiopathic and symptomatic epilepsy: Diagnostic value of interictal short time EEG protocols supplemented by two activation techniques. *Vet J* 2011;

Bressman SB. Genetics of dystonia: an overview. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 Suppl 3: S347-55.

Brewer GJ, Venta PJ, Schall WD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Li J. DNA tests for von Willebrands disease in dobermans, scotties, shelties and Manchester terriers. *Canine Practice* 1998; 23

Brooks MB, Erb HN, Foureman PA, Ray K. von Willebrand disease phenotype and von Willebrand factor marker genotype in Doberman Pinschers. *Am J Vet Res* 2001; 62: 364-9.

Burbidge HM, Pfeiffer DU, Blair HT. Canine Wobbler-Syndrome - a Study of the Dobermann-Pinscher in New-Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 1994; 42: 221-8.

Burbidge HM, Pfeiffer DU, Guilford WG. Presence of cervical vertebral malformation in Dobermann puppies and the effects of diet and growth rate. *Aust Vet J* 1999; 77: 814-8.

Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet* 1983; 2: 1457-9.

Calvert CA, Chapman WLJ, Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 598-602.

Calvert CA, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 293-7.



Calvert CA, Hall G, Jacobs G, Pickus C. Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 505-11.

Cardoso F. Athetosis. In: *Encyclopedia of Movement Disorders*. Editors-in-Chief: Katie K, Leo Verhagen M, eds. Oxford: Academic Press 2010: 96-7.

Carlsson A. Detection and assay of dopamine. *Pharmacol Rev* 1959a; 11: 300-4.

Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959b; 11: 490-3.

Ceballos-Baumann A, Conrad B. Phänomenologie der Bewegungsstörungen. In: *Bewegungsstörungen* Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe 2005: 1-8.

Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord* 1991; 6: 119-26.

Chen S-Y, Tsai S-T. The Epidemiology of Parkinson's Disease. *Tzu Chi Medical Journal* 2010; 22: 73-81.

Clark LN, Kisselev S, Park N, Ross B, Verbitsky M, Rios E, Alcalay RN, Lee JH, Louis ED. Mutations in the Parkinson's disease genes, Leucine Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) and Glucocerebrosidase (GBA), are not associated with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 132-5.

Claypool DW, Duane DD, Ilstrup DM, Melton LJ, 3rd. Epidemiology and outcome of cervical dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1995; 10: 608-14.

Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic

characteristics. Arch Neurol 2003; 60: 405-10.

Coker SB. Bobble-head doll syndrome due to trapped fourth ventricle and aqueduct. Pediatr Neurol 1986; 2: 115-6.

Colosimo C, Pantano P, Calistri V, Totaro P, Fabbrini G, Berardelli A. Diffusion tensor imaging in primary cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1591-3.

Crawford MA, Schall WD, Jensen RK, Tasker JB. Chronic active hepatitis in 26 Doberman pinschers. J Am Vet Med Assoc 1985; 187: 1343-50.

Da Costa RC, Parent JM. One-year clinical and magnetic resonance imaging follow-up of Doberman Pinschers with cervical spondylomyelopathy treated medically or surgically. J Am Vet Med Assoc 2007; 231: 243-50.

Da Costa RC. Cervical Spondylomyelopathy (Wobbler Syndrome) in Dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2010; 40: 881-913.

Dashtipour K, Swope DM. Cervical Dystonia. In: Encyclopedia of Movement Disorders. Katie K, Leo Verhagen M, eds. Oxford: Academic Press 2010: 203-7.

de Brito Henriques JG, Henriques KS, Filho GP, Fonseca LF, Cardoso F, Da Silva MC. Bobble-head doll syndrome associated with Dandy-Walker syndrome. Case report. J Neurosurg 2007; 107: 248-50.

De Deyn PP, Goeman J, Vervaet A, Dourcy-Belle-Rose B, Van Dam D, Geerts E. Prevalence and incidence of dementia among 75-80-year-old community-dwelling elderly in different districts of Antwerp, Belgium: The Antwerp Cognition (ANCOG) Study. Clin Neurol Neurosurg 2011; 113: 736-45.

De Lahunta A, Glass EN, Kent M. Classifying involuntary muscle contractions. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 2006; 28:

516-30.

De Lahunta A, Glass E. Upper Motor Neuron. In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology (Third Edition) Saint Louis: W.B. Saunders 2009a: 192-220.

De Lahunta A, Glass E. Cerebellum. In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology (Third Edition) Saint Louis: W.B. Saunders 2009b: 348-88.

Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? Brain 2007; 130: 1183-93.

Delgado MR, Albright AL. Movement disorders in children: definitions, classifications, and grading systems. J Child Neurol 2003; 18 Suppl 1: S1-8.

Desai KI, Nadkarni TD, Muzumdar D, Goel A. Suprasellar arachnoid cyst presenting with bobble-head doll movements: a report of 3 cases. Neurol India 2003; 51: 407-9.

Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord 1998; 13 Suppl 3: 2-23.

Deuschl G, Elble R. Essential tremor-neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. Mov Disord 2009; 24: 2033-41.

Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L, Szczerbinska A, Zhao T, Dubbel-Hulsman LO, Wouters CH, de Graaff E, Oyen WJ, Simons EJ, Breedveld GJ, Oostra BA, Horstink MW, Bonifati V. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. Neurology 2009a; 72: 240-5.

Di Fonzo A, Fabrizio E, Thomas A, Fincati E, Marconi R, Tinazzi M, Breedveld GJ, Simons EJ, Chien HF, Ferreira JJ, Horstink MW, Abbruzzese G, Borroni B,

Cossu G, Dalla Libera A, Fabbrini G, Guidi M, De Mari M, Lopiano L, Martignoni E, Marini P, Onofrij M, Padovani A, Stocchi F, Toni V, Sampaio C, Barbosa ER, Meco G, Oostra BA, Bonifati V. GIGYF2 mutations are not a frequent cause of familial Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009b; 15: 703-5.

Dill-Mackay E. Chronic hepatitis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 387-98.

Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, Curi M, Shavitt RG, Lopes AC, Miguel EC. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 487-93.

Dodds WJ. Contributions and future directions of hemostasis research. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 193: 1157-60.

Dodman NH, Karlsson EK, Moon-Fanelli A, Galdzicka M, Perloski M, Shuster L, Lindblad-Toh K, Ginns EI. A canine chromosome 7 locus confers compulsive disorder susceptibility. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 8-10.

Dooley JM. Tic disorders in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 231-42.

Doveren RFC, Buurman WA, Schutte B, Groenewegen G, Vanderlinden CJ. Class-II Antigens on Canine Lymphocytes-T. *Tissue Antigens* 1985; 25: 255-65.

Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J, May A. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 2003; 61: 1228-31.

Drögemüller C, Philipp U, Haase B, Gunzel-Apel AR, Leeb T. A noncoding melanophilin gene (MLPH) SNP at the splice donor of exon 1 represents a candidate causal mutation for coat color dilution in dogs. *J Hered* 2007; 98: 468-73.

Duane DD. Spasmodic torticollis. *Adv Neurol* 1988; 49: 135-50.

Dyggve H, Kennedy LJ, Meri S, Spillmann T, Lohi H, Speeti M. Association of Doberman hepatitis to canine major histocompatibility complex II. *Tissue Antigens* 2011; 77: 30-5.

Egger K, Mueller J, Schocke M, Brenneis C, Rinnerthaler M, Seppi K, Trieb T, Wenning GK, Hallett M, Poewe W. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 1538-42.

Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 133-44.

Elble RJ. Essential tremor is a monosymptomatic disorder. *Mov Disord* 2002; 17: 633-7.

Eschweiler GW, Vonthein R, Bode R, Huell M, Conca A, Peters O, Mende-Lechler S, Peters J, Klecha D, Prapotnik M, DiPauli J, Wild B, Plewnia C, Bartels M, Schlotter W. Clinical efficacy and cognitive side effects of bifrontal versus right unilateral electroconvulsive therapy (ECT): a short-term randomised controlled trial in pharmaco-resistant major depression. *J Affect Disord* 2007; 101: 149-57.

Fahn S. The varied clinical expressions of dystonia. *Neurol Clin* 1984; 2: 541-54.

Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1-8.

Fahn S, Jankovic J, Hallett M, Jenner P. Clinical Overview and Phenomenology of Movement Disorders. In: *Principles and Practice of Movement Disorders (First Edition)* Philadelphia: Churchill Livingstone 2007a: 1-42.

Fahn S, Jankovic J, Hallett M, Jenner P. Current Concepts on the Etiology and Pathogenesis of Parkinson Disease. In: *Principles and Practice of Movement Disorders (First Edition)* Philadelphia: Churchill Livingstone 2007b: 105-27.

Fahn S, Jankovic J, Hallett M, Jenner P. Dystonia: Phenomenology, Classification, Etiology, Pathology, Biochemistry, and Genetics. In: Principles and Practice of Movement Disorders (First Edition) Philadelphia: Churchill Livingstone 2007c: 307-43.

Farrer M, Chan P, Chen R, Tan L, Lincoln S, Hernandez D, Forno L, Gwinn-Hardy K, Petrucelli L, Hussey J, Singleton A, Tanner C, Hardy J, Langston JW. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001; 50: 293-300.

Finnigan DF, Hanna WJ, Poma R, Bendall AJ. A novel mutation of the CLCN1 gene associated with myotonia hereditaria in an Australian cattle dog. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 458-63.

Fioravanti A, Godano U, Consales A, Mascari C, Calbucci F. Bobble-head doll syndrome due to a suprasellar arachnoid cyst: endoscopic treatment in two cases. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 770-3.

Floreani A, Bennett MK, Mitchison HC, McLachlan SM, Bassendine MF, James OF. Progression of autoimmune damage in primary biliary cirrhosis: an immunohistochemical study. *Autoimmunity* 1989; 2: 311-21.

Forbes S, Cook JRJ. Congenital peripheral vestibular disease attributed to lymphocytic labyrinthitis in two related litters of Doberman pinscher pups. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 447-9.

Foutz AS, Mitler MM, Cavalli-Sforza LL, Dement WC. Genetic factors in canine narcolepsy. *Sleep* 1979; 1: 413-21.

Fox JG, Averill DR, Hallett M, Schunk K. Familial reflex myoclonus in Labrador Retrievers. *Am J Vet Res* 1984; 45: 2367-70.

Francisco C. Huntington Disease and Other Chorea. *Neurologic Clinics* 2009;

27: 719-36.

Fuentealba IC, Aburto EM. Animal models of copper-associated liver disease. *Comp Hepatol* 2003; 2: 5.

Fujita M. Head-bobbing and non-bobbing walking of black-headed gulls (*Larus ridibundus*). *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 2006; 192: 481-8.

Galanaud JP, Elbaz A, Clavel J, Vidal JS, Correze JR, Alperovitch A, Tzourio C. Cigarette smoking and Parkinson's disease: a case-control study in a population characterized by a high prevalence of pesticide exposure. *Mov Disord* 2005; 20: 181-9.

Garosi LS, Rossmeisl JH, de Lahunta A, Shelton GD, Lennox G. Primary orthostatic tremor in Great Danes. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 606-9.

Gasser T, Müller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, Bereznai B, Fabrizio E, Vieregge P, Horstmann RD. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998; 18: 262-5.

Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248: 833-40.

Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 363-9.

Gill JL, Capper D, Vanbellinghen JF, Chung SK, Higgins RJ, Rees MI, Shelton GD, Harvey RJ. Startle disease in Irish wolfhounds associated with a microdeletion in the glycine transporter GlyT2 gene. *Neurobiol Dis* 2011; 43: 184-9.

Gill JL, Tsai KL, Krey C, Noorai RE, Vanbellinghen J-F, Garosi LS, Shelton GD, Clark LA, Harvey RJ. A canine BCAN microdeletion associated with episodic falling syndrome. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 130-6.

Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V, Miller DC, Duvoisin RC. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 27: 276-82.

Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998; 50: 1346-50.

Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, Giovannoni G. Stiff person syndrome. *Pract Neurol* 2011; 11: 272-82.

Hadden WB. ON HEAD-NODDING AND HEAD-JERKING IN CHILDREN, COMMONLY ASSOCIATED WITH NYSTAGMUS. *The Lancet* 1890; 135: 1293-5.

Hagebeuk EE, Kloet A, Grotenhuis JA, Peeters EA. Bobble-head doll syndrome successfully treated with an endoscopic ventriculocystocisternostomy. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2005; 103: 253-9.

Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, Gulick C, Singleton A, Hanson M, Johnson J, Weiser R, Gallardo M, Ravina B, Gwinn-Hardy K, Crawley A, St George-Hyslop PH, Lang AE, Heutink P, Bonifati V, Hardy J. Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation. *Ann Neurol* 2003; 54: 271-4.

Hain TC, Fetter M, Zee DS. Head-shaking nystagmus in patients with unilateral peripheral vestibular lesions. *American Journal of Otolaryngology* 1987; 8: 36-47.

Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 177-84.

Harcourt-Brown T. Anticonvulsant responsive, episodic movement disorder in a German shorthaired pointer. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 405-7.

Harries PG. Retropharyngeal abscess and acute torticollis. *J Laryngol Otol* 1997;



111: 1183-5.

Hasegawa J, Tateda M, Hidaka H, Sagai S, Nakanome A, Katagiri K, Seki M, Katori Y, Kobayashi T. Retropharyngeal abscess complicated with torticollis: case report and review of the literature. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213: 99-104.

Hazewinkel HAW, Goedegebuure SA, Poulos PW, Wolvenkamp WTC. Influences of Chronic Calcium Excess on the Skeletal Development of Growing Great Danes. *J Am Anim Hosp Assoc* 1985; 21: 377-91.

Hazlett MJ, Maxie MG, Allen DG, Wilcock BP. A retrospective study of heart disease in doberman pinscher dogs. *Can Vet J* 1983; 24: 205-10.

Heales SJ, Menzes A, Davey GP. Depletion of glutathione does not affect electron transport chain complex activity in brain mitochondria: Implications for Parkinson disease and postmortem studies. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 899-902.

Hedhammar A, Wu FM, Krook L, Schryver HF, De Lahunta A, Whalen JP, Kallfelz FA, Nunez EA, Hintz HF, Sheffy BE, Ryan GD. Overnutrition and skeletal disease. An experimental study in growing Great Dane dogs. *Cornell Vet* 1974; 64: Suppl 5:-160.

Hedrich K, Djarmati A, Schafer N, Hering R, Wellenbrock C, Weiss PH, Hilker R, Vieregge P, Ozelius LJ, Heutink P, Bonifati V, Schwinger E, Lang AE, Noth J, Bressman SB, Pramstaller PP, Riess O, Klein C. DJ-1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2004a; 62: 389-94.

Hedrich K, Eskelson C, Wilmot B, Marder K, Harris J, Garrels J, Meija-Santana H, Vieregge P, Jacobs H, Bressman SB, Lang AE, Kann M, Abbruzzese G, Martinelli P, Schwinger E, Ozelius LJ, Pramstaller PP, Klein C, Kramer P. Distribution, type, and origin of Parkin mutations: Review and case studies. *Mov Disord* 2004b; 19: 1146-57.

Herrtage ME, Palmer AC. Episodic falling in the cavalier King Charles spaniel. *Vet Rec* 1983; 112: 458-9.

Hicks AA, Petursson H, Jonsson T, Stefansson H, Johannsdottir HS, Sainz J, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefansson K, Sveinbjornsdottir S. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 549-55.

Hierholzer J, Cordes M, Schelosky L, Richter W, Keske U, Venz S, Semmler W, Poewe W, Felix R. Dopamine D2 receptor imaging with iodine-123-iodobenzamide SPECT in idiopathic rotational torticollis. *Journal of Nuclear Medicine* 1994; 35: 1921-7.

Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl* 2006: 9-15.

Hottinger-Blanc PM, Ziegler AL, Deonna T. A special type of head stereotypies in children with developmental (?cerebellar) disorder: description of 8 cases and literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 143-52.

Haupt KA. Feeding and drinking behavior problems. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21: 281-98.

Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 2242-8.

Huang Y, Cheung L, Rowe D, Halliday G. Genetic contributions to Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 44-70.

Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 171-8.

Hutter CM, Samii A, Factor SA, Nutt JG, Higgins DS, Bird TD, Griffith A, Roberts JW, Leis BC, Montimurro JS, Kay DM, Edwards KL, Payami H, Zabetian CP. Lack of evidence for an association between UCHL1 S18Y and Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: 134-9.

Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, Lohmann E, Tison F, Pollak P, Agid Y, Durr A, Brice A. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364: 1169-71.

Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P, Graber H. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 275-80.

Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical Dystonia - Clinical Findings and Associated Movement-Disorders. *Neurology* 1991; 41: 1088-91.

Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8: 844-56.

Jedynak CP, Bonnet AM, Agid Y. Tremor and idiopathic dystonia. *Mov Disord* 1991; 6: 230-6.

Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996a; 47: S161-70.

Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996b; 47: S161-S70.

Jergens AE, Turrentine MA, Kraus KH, Johnson GS. Buccal mucosa bleeding times of healthy dogs and of dogs in various pathologic states, including thrombocytopenia, uremia, and von Willebrand's disease. *Am J Vet Res* 1987; 48: 1337-42.

John N C. Myoclonus. *Parkinsonism & Related Disorders* 2007; 13: 375-84.

Johnson GF, Zawie DA, Gilbertson SR, Sternlieb I. Chronic active hepatitis in Doberman pinschers. J Am Vet Med Assoc 1982; 180: 1438-42.

Johnson GS, Turrentine MA, Kraus KH. Canine von Willebrand's disease. A heterogeneous group of bleeding disorders. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1988; 18: 195-229.

Jokinen T, Metsähonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrjä P, Lohi H, Snellman M, Jeserevics J, Cizinauskas S. Benign Familial Juvenile Epilepsy in Lagotta Romagnolo Dogs. J Vet Intern Med 2007; 21: 464-71.

Jones BR, Anderson LJ, Barnes GR, Johnstone AC, Juby WD. Myotonia in related Chow Chow dogs. N Z Vet J 1977; 25: 217-20.

Jurkat-Rott K, Lerche H, Weber Y, Lehmann-Horn F. Hereditary channelopathies in neurology. Adv Exp Med Biol 2010; 686: 305-34.

Kaitin KI, Kilduff TS, Dement WC. Evidence for excessive sleepiness in canine narcoleptics. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1986; 64: 447-54.

Kapp W. The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 1992; 38: 1-6.

Kapsalaki E, Svolos P, Tsougos I, Theodorou K, Fezoulidis I, Fountas KN. Quantification of normal CSF flow through the aqueduct using PC-cine MRI at 3T. Acta Neurochir Suppl 2012; 113: 39-42.

Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bartschi M, Gaillard C. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. J Small Anim Pract 1999; 40: 319-25.

Kim JH, Kang KI, Sohn HJ, Woo GH, Jean YH, Hwang EK. Color-dilution alopecia in dogs. J Vet Sci 2005; 6: 259-61.

Klein C, Schneider SA, Lang AE. Hereditary Parkinsonism: Parkinson Disease Look-Alikes-An Algorithm for Clinicians to "PARK" Genes and Beyond. *Mov Disord* 2009; 24: 2042-58.

Knecht CD, Oliver JE, Redding R, Selcer R, Johnson G. Narcolepsy in a dog and a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1973; 162: 1052-3.

Krauss JK, Seeger W, Jankovic J. Cervical dystonia associated with tumors of the posterior fossa. *Mov Disord* 1997; 12: 443-7.

Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, Przuntek H, Eppelen JT, Schöls L, Riess O. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18: 106-8.

Krüger R, Sharma M, Riess O, Gasser T, Van Broeckhoven C, Theuns J, Aasly J, Annesi G, Bentivoglio AR, Brice A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Klein C, Lambert JC, Lesage S, Lin JJ, Lynch T, Mellick GD, de Nigris F, Opala G, Prigione A, Quattrone A, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiomerisiou G, Maraganore DM. A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 32: 548.e9–.e18.

Kullmann DM, Waxman SG. Neurological channelopathies: new insights into disease mechanisms and ion channel function. *J Physiol* 2010; 588: 1823-7.

Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. *Pain* 1997; 69: 279-86.

Landsberg GM. Clomipramine-beyond separation anxiety. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; 37: 313-8.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*

1998; 339: 1044-53.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-80.

Langston JW, Ballard PAJ. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *N Engl J Med* 1983; 309: 310.

Langston JW, Forno LS, Tetrud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol* 1999; 46: 598-605.

Lautier C, Goldwurm S, Durr A, Giovannone B, Tsiras WG, Pezzoli G, Brice A, Smith RJ. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *American Journal of Human Genetics* 2008; 82: 822-33.

Lavedan C, Buchholtz S, Nussbaum RL, Albin RL, Polymeropoulos MH. A mutation in the human neurofilament M gene in Parkinson's disease that suggests a role for the cytoskeleton in neuronal degeneration. *Neurosci Lett* 2002; 322: 57-61.

Le WD, Xu P, Jankovic J, Jiang H, Appel SH, Smith RG, Vassilatis DK. Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nat Genet* 2003; 33: 85-9.

Leenders K, Hartvig P, Forsgren L, Holmgren G, Almay B, Eckernas SA, Lundqvist H, Langstrom B. Striatal [<sup>11</sup>C]-N-methyl-spiperone binding in patients with focal dystonia (torticollis) using positron emission tomography. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 5: 79-87.

Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein

MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395: 451-2.

Lewis DG. Cervical Spondylomyelopathy (Wobbler Syndrome) in the Dog - a Study Based on 224 Cases. *Journal of Small Animal Practice* 1989; 30: 657-65.

Licht BG, Lin S, Luo Y, Hyson LL, Licht MH, Harper KM, Sullivan SA, Fernandez SA, Johnston EV. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 1520-8.

Lim VK, Altenmüller E, Bradshaw JL. Focal dystonia: Current theories. *Human Movement Science* 2001; 20: 875-914.

Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-76.

Lincoln S, Vaughan J, Wood N, Baker M, Adamson J, Gwinn-Hardy K, Lynch T, Hardy J, Farrer M. Low frequency of pathogenic mutations in the ubiquitin carboxyterminal hydrolase gene in familial Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999; 10: 427-9.

Lipsitz D, Levitski RE, Chauvet AE, Berry WL. Magnetic resonance imaging features of cervical stenotic myelopathy in 21 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2001; 42: 20-7.

Lobbezoo F, Tanguay R, Thon MT, Lavigne GJ. Pain perception in idiopathic cervical dystonia (spasmodic torticollis). *Pain* 1996; 67: 483-91.

Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, Wood NW, De Michele G, Bonnet AM, Fraix V, Broussolle E, Horstink MW, Vidailhet M, Verpillat P, Gasser T, Nicholl

D, Teive H, Raskin S, Rascol O, Destee A, Ruberg M, Gasparini F, Meco G, Agid Y, Durr A, Brice A. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 2003; 54: 176-85.

Lopes R, Solter PF, Sisson DD, Oyama MA, Prosek R. Characterization of canine mitochondrial protein expression in natural and induced forms of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2006a; 67: 963-70.

Lopes R, Solter PF, Sisson DD, Oyama MA, Prosek R. Correlation of mitochondrial protein expression in complexes I to V with natural and induced forms of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2006b; 67: 971-7.

Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, Watner D, Chen J, Factor-Litvak P, Parides M. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002a; 59: 1940-4.

Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002b; 333: 17-20.

Louis ED, Murray MJ, Miller MA, Pullman SL, Vonsattel JP. Late-life action tremor in a southern sea otter (*enhydris lutris nereis*). *Mov Disord* 2004; 19: 222-6.

Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297-307.

Louis ED, Vonsattel JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23: 174-82.



Louis ED, Jiang W, Gerbin M, Mullaney MM, Zheng W. Relationship between blood harmaline and harmine concentrations in familial essential tremor, sporadic essential tremor and controls. *Neurotoxicology* 2010; 31: 674-9.

Lucas EA, Foutz AS, Dement WC, Mitler MM. Sleep cycle organization in narcoleptic and normal dogs. *Physiol Behav* 1979; 23: 737-43.

Lucking CB, Abbas N, Durr A, Bonifati V, Bonnet AM, de Broucker T, De Michele G, Wood NW, Agid Y, Brice A. Homozygous deletions in parkin gene in European and North African families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. The European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1355-6.

Magyar-Lehmann S, Antonini A, Roelcke U, Maguire RP, Missimer J, Meyer M, Leenders KL. Cerebral glucose metabolism in patients with spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1997; 12: 704-8.

Mally J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm* 1996; 103: 555-60.

Mandigers PJ, Van den Ingh TS, Spee B, Penning LC, Bode P, Rothuizen J. Chronic hepatitis in Doberman pinschers. A review. *Vet Q* 2004a; 26: 98-106.

Mandigers PJ, Van den Ingh TS, Bode P, Teske E, Rothuizen J. Association between liver copper concentration and subclinical hepatitis in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2004b; 18: 647-50.

Mandigers PJ, Van den Ingh TS, Bode P, Rothuizen J. Improvement in liver pathology after 4 months of D-penicillamine in 5 doberman pinschers with subclinical hepatitis. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 40-3.

Mandigers PJ, Bode P, Van Wees AM, Van den Brom WE, Van den Ingh TS,

Rothuizen J. Hepatic (64)Cu excretion in Dobermanns with subclinical hepatitis. *Res Vet Sci* 2007; 83: 204-9.

Maraganore DM, Lesnick TG, Elbaz A, Chartier-Harlin MC, Gasser T, Krüger R, Hattori N, Mellick GD, Quattrone A, Satoh J, Toda T, Wang J, Ioannidis JP, de Andrade M, Rocca WA. UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann Neurol* 2004; 55: 512-21.

Marsden CD, Quinn NP. The dystonias. *BMJ* 1990; 300: 139-44.

Mason TA. Cervical vertebral instability (wobbler syndrome) in the Doberman. *Aust Vet J* 1977; 53: 440-5.

Mausberg TB, Wess G, Simak J, Keller L, Drogemüller M, Drogemüller C, Webster MT, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Leeb T. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *PLoS One* 2011; 6: e20042.

McCutcheon LJ, Cory CR, Nowack L, Shen H, Mirsalami M, Lahucky R, Kovac L, O'Grady M, Horne R, O'Brien PJ. Respiratory chain defect of myocardial mitochondria in idiopathic dilated cardiomyopathy of Doberman pinscher dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 1529-33.

McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 3-7.

McNaught KS, Olanow CW. Proteolytic stress: A unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 73-84.

Mellins ED. The role of the MHC in autoimmunity: an overview. *J Rheumatol Suppl* 1992; 33: 63-9.

Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD.

A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1016-20.

Meyer DJ, Iverson WO, Terrell TG. Obstructive jaundice associated with chronic active hepatitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176: 41-4.

Meyers KM, Lund JE, Padgett G, Dickson WM. Hyperkinetic episodes in Scottish Terrier dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1969; 155: 129-33.

Meyers KM, Dickson WM, Lund JE, Padgett GA. Muscular hypertonicity. Episodes in Scottish terrier dogs. *Arch Neurol* 1971; 25: 61-8.

Mignot E, Wang C, Rattazzi C, Gaiser C, Lovett M, Guilleminault C, Dement WC, Grumet FC. Genetic linkage of autosomal recessive canine narcolepsy with a mu immunoglobulin heavy-chain switch-like segment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 3475-8.

Miller JL. von Willebrand disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990a; 4: 107-28.

Miller WH. Colour Dilution Alopecia in Doberman Pinschers with Blue or Fawn Coat Colours: A Study on the Incidence and Histopathology of this Disorder. *Veterinary Dermatology* 1990b; 1: 113-22.

Minor KM, Patterson EE, Keating MK, Gross SD, Ekenstedt KJ, Taylor SM, Mickelson JR. Presence and impact of the exercise-induced collapse associated DNM1 mutation in Labrador retrievers and other breeds. *Vet J* 2011; 189: 214-9.

Mitler MM, Boysen BG, Campbell L, Dement WC. Narcolepsy-cataplexy in a female dog. *Experimental Neurology* 1974; 45: 332-40.

Momose Y, Murata M, Kobayashi K, Tachikawa M, Nakabayashi Y, Kanazawa I, Toda T. Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease

using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol* 2002; 51: 133-6.

Moon-Fanelli AA, Dodman NH, Cottam N. Blanket and flank sucking in Doberman Pinschers. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association* 2007; 231: 907-12.

Mori H, Kondo T, Yokochi M, Matsumine H, Nakagawa-Hattori Y, Miyake T, Suda K, Mizuno Y. Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology* 1998; 51: 890-2.

Moser J, Meyers KM, Russon RH. Inheritance of von Willebrand factor deficiency in Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1103-6.

Mussell HG, Dure LS, Percy AK, Grabb PS. Bobble-head doll syndrome: report of a case and review of the literature. *Mov Disord* 1997; 12: 810-4.

Muthugovindan D, Singer H. Motor stereotypy disorders. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 131-6.

Nakahata K, Uzuka Y, Matsumoto H, Gotoh N, Sasaki K. Hyperkinetic Involuntary Movements in a Young Shetland Sheepdog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1992; 28: 347-8.

Naylor JM. Equine hyperkalemic periodic paralysis: review and implications. *Can Vet J* 1994; 35: 279-85.

Necker R. Head-bobbing of walking birds. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 2007; 193: 1177-83.

Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ, Jinnah HA. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 185-201.

Nichols WC, Uniacke SK, Pankratz N, Reed T, Simon DK, Halter C, Rudolph A,

Shults CW, Conneally PM, Foroud T. Evaluation of the role of Nurr1 in a large sample of familial Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 649-55.

Nishino S, Arrigoni J, Valtier D, Miller JD, Guilleminault C, Dement WC, Mignot E. Dopamine D2 mechanisms in canine narcolepsy. *J Neurosci* 1991; 11: 2666-71.

Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 27-78.

Nishino S, Okura M, Mignot E. Narcolepsy: genetic predisposition and neuropharmacological mechanisms. REVIEW ARTICLE. *Sleep Med Rev* 2000a; 4: 57-99.

Nishino S, Riehl J, Hong J, Kwan M, Reid M, Mignot E. Is narcolepsy a REM sleep disorder? Analysis of sleep abnormalities in narcoleptic Dobermans. *Neurosci Res* 2000b; 38: 437-46.

Nishino S, Fujiki N, Ripley B, Sakurai E, Kato M, Watanabe T, Mignot E, Yanai K. Decreased brain histamine content in hypocretin/orexin receptor-2 mutated narcoleptic dogs. *Neurosci Lett* 2001; 313: 125-8.

Nuti A, Ceravolo R, Dell'Agnello G, Gambaccini G, Bellini G, Kiferle L, Rossi C, Logi C, Bonuccelli U. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in the Tuscany region of Italy. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 481-5.

Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3: 188-94.

O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1187-207.

Oberbauer AM, Grossman DI, Irion DN, Schaffer AL, Eggleston ML, Famula TR. The genetics of epilepsy in the Belgian terrier and sheepdog. *J Hered* 2003; 94: 57-63.

Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, Lachenmayer ML, Buhl AR, Tumczak F, Gizewski ER, Diener HC, Maschke M. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 1117-23.

Okura M, Fujiki N, Kita I, Honda K, Yoshida Y, Mignot E, Nishino S. The roles of midbrain and diencephalic dopamine cell groups in the regulation of cataplexy in narcoleptic Dobermans. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 274-82.

Oliveira SA, Scott WK, Martin ER, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, Koller WC, Pahwa R, Stern MB, Hiner BC, Ondo WG, Allen FH, Jr., Scott BL, Goetz CG, Small GW, Mastaglia F, Stajich JM, Zhang F, Booze MW, Winn MP, Middleton LT, Haines JL, Pericak-Vance MA, Vance JM. Parkin mutations and susceptibility alleles in late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 624-9.

Olsson SE, Stavenborn M, Hoppe F. Dynamic compression of the cervical spinal cord. *Acta Vet Scand* 1982; 23: 65-78.

Oyama MA, Sisson DD, Solter PF. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *Am J Vet Res* 2007; 68: 42-7.

Packer RA, Patterson EE, Taylor JF, Coates JR, Schnabel RD, O'Brien DP. Characterization and mode of inheritance of a paroxysmal dyskinesia in chinook dogs. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1305-13.

Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines. *Am J Manag Care* 2010; 16: 94-9.

Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, van der Brug M, de Munain AL, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Carrera IM, Pena AS, de Silva R, Lees A, Marti-Masso JF, Perez-Tur J, Wood NW, Singleton AB. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44: 595-600.

Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, Hardy J, Houlden H, Singleton A, Schneider SA. Characterization of PLA2G6 as a Locus for Dystonia-Parkinsonism. *Ann Neurol* 2009; 65: 19-23.

Palmer AC, Wallace ME. Deformation of cervical vertebrae in Basset hounds. *Vet Rec* 1967; 80: 430-3.

Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, Conneally PM, Foroud T. Genome screen to identify susceptibility genes for Parkinson disease in a sample without parkin mutations. *American Journal of Human Genetics* 2002; 71: 124-35.

Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, Conneally PM, Foroud T. Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36-37. *American Journal of Human Genetics* 2003; 72: 1053-7.

Pankratz N, Pauciulo MW, Elsaesser VE, Marek DK, Halter CA, Wojcieszek J, Rudolph A, Shults CW, Foroud T, Nichols WC. Mutations in DJ-1 are rare in familial Parkinson disease. *Neurosci Lett* 2006; 408: 209-13.

Parker AJ, Park RD, Cusick PK, Small E, Jeffers CB. Cervical vertebral instability in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1973; 163: 71-4.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 223-36.

Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, Roberts MC, McVey AS, O'Brien DP,

Johnson GS, Armstrong PJ. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 319-25.

Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, Roberts MC, Johnson GS, Mickelson JR. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 54-8.

Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, Taylor SM, Shelton GD, Ekenstedt KJ, Mickelson JR. A canine DNM1 mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nat Genet* 2008; 40: 1235-9.

Penderis J, Franklin RJ. Dyskinesia in an adult bichon frise. *J Small Anim Pract* 2001; 42: 24-5.

Perego R, Proverbio D, Roccabianca P, Spada E. Color dilution alopecia in a blue Doberman pinscher crossbreed. *Can Vet J* 2009; 50: 511-4.

Podell M. Tremor, fasciculations, and movement disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1435-52.

Pollack IF, Schor NF, Martinez AJ, Towbin R. Bobble-head doll syndrome and drop attacks in a child with a cystic choroid plexus papilloma of the third ventricle. Case report. *J Neurosurg* 1995; 83: 729-32.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-7.

Poma R, Ochi A, Cortez MA. Absence seizures with myoclonic features in a juvenile Chihuahua dog. *Epileptic Disord* 2010; 12: 138-41.



Queen JP, Coughlan AR, May C, Bennett D, Penderis J. Management of disc-associated wobbler syndrome with a partial slot fenestration and position screw technique. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 131-6.

Raethjen J, Kopper F, Govindan RB, Volkmann J, Deuschl G. Two different pathogenetic mechanisms in psychogenic tremor. *Neurology* 2004; 63: 812-5.

Raith K, Steinberg T, Fischer A. Continuous electroencephalographic monitoring of status epilepticus in dogs and cats: 10 patients (2004-2005). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2010; 20: 446-55.

Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods CG, Behrens MI, Kubisch C. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 38: 1184-91.

Ramsey IK, Chandler KE, Franklin RJ. A movement disorder in boxer pups. *Vet Rec* 1999; 144: 179-80.

Riehl J, Nishino S, Cederberg R, Dement WC, Mignot E. Development of cataplexy in genetically narcoleptic Dobermans. *Experimental Neurology* 1998; 152: 292-302.

Riehl J, Okura M, Mignot E, Nishino S. Inheritance of von Willebrand's disease in a colony of Doberman Pinschers. *Am J Vet Res* 2000; 61: 115-20.

Robin NH. Congenital muscular torticollis. *Pediatrics in Review* 1996; 17: 374-5.

Rolfe DS, Twedt DC. Copper-associated hepatopathies in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 399-417.

Rothuizen J, Van den Ingh TS. [Hepatitis in dogs; a review]. *Tijdschr*

Diergeneeskd 1998; 123: 246-52.

Russman BS, Tucker SH, Schut L. Slow tremor and macrocephaly: expanded version of the bobble-head doll syndrome. *J Pediatr* 1975; 87: 63-6.

Ryan DP, Ptacek LJ. Episodic neurological channelopathies. *Neuron* 2010; 68: 282-92.

Sadler JE, Matsushita T, Dong Z, Tuley EA, Westfield LA. Molecular mechanism and classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1995; 74: 161-6.

Sakariassen KS, Bolhuis PA, Sixma JJ. Human blood platelet adhesion to artery subendothelium is mediated by factor VIII-Von Willebrand factor bound to the subendothelium. *Nature* 1979; 279: 636-8.

Satoh J, Kuroda Y. A polymorphic variation of serine to tyrosine at codon 18 in the ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 gene is associated with a reduced risk of sporadic Parkinson's disease in a Japanese population. *J Neurol Sci* 2001; 189: 113-7.

Schapira AH, Mann VM, Cooper JM, Krige D, Jenner PJ, Marsden CD. Mitochondrial function in Parkinson's disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol* 1992; 32: 116-24.

Segall HD, Hassan G, Ling SM, Carton C. Suprasellar cysts associated with isosexual precocious puberty. *Radiology* 1974; 111: 607-16.

Seim HB, Withrow SJ. Patho-Physiology and Diagnosis of Caudal Cervical Spondylo-Myelopathy with Emphasis on the Doberman-Pinscher. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 241-51.

Sharp NJH, Cofone M, Robertson ID, Decarlo A, Smith GK, Thrall DE. Computed-Tomography in the Evaluation of Caudal Cervical

Spondylomyelopathy of the Doberman-Pinscher. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 1995; 36: 100-8.

Shen J, Cookson MR. Mitochondria and dopamine: new insights into recessive parkinsonism. *Neuron* 2004; 43: 301-4.

Shores A, Redding RW, Braund KG, Simpson ST. Myotonia congenita in a Chow Chow pup. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 532-3.

Sian J, Dexter DT, Lees AJ, Daniel S, Agid Y, Javoyagid F, Jenner P, Marsden CD. Alterations in Glutathione Levels in Parkinsons-Disease and Other Neurodegenerative Disorders Affecting Basal Ganglia. *Ann Neurol* 1994; 36: 348-55.

Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muenter M, Baptista M, Miller D, Blancato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302: 841.

Speeti M, Ihantola M, Westermarck E. Subclinical versus clinical hepatitis in the dobermann: evaluation of changes in blood parameters. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 465-70.

Speeti M, Eriksson J, Saari S, Westermarck E. Lesions of subclinical doberman hepatitis. *Vet Pathol* 1998; 35: 361-9.

Speeti M, Stahls A, Meri S, Westermarck E. Upregulation of major histocompatibility complex class II antigens in hepatocytes in Doberman hepatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2003; 96: 1-12.

Spengler U, Jung CM, Hoffmann RM, Johnson JP, Eisenburg J, Riethmuller G, Paumgartner G, Pape GR. Differential Expression of Class-II Hla Antigens in

Bile-Ducts during the Course of Inflammatory Hepatopathy. *Zeitschrift Für Gastroenterologie* 1988; 26: 76.

Starr AN, Famula TR, Markward NJ, Baldwin JV, Fowler KD, Klumb DE, Simpson NL, Murphy KE. Hereditary evaluation of multiple developmental abnormalities in the Havanese dog breed. *J Hered* 2007; 98: 510-7.

Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir IH, Jonsdottir GA, Palsson ST, Jonsson T, Saemundsdottir J, Bjornsdottir G, Böttcher Y, Thorlacius T, Haubenberger D, Zimprich A, Auff E, Hotzy C, Testa CM, Miyatake LA, Rosen AR, Kristleifsson K, Rye D, Asmus F, Schöls L, Dichgans M, Jakobsson F, Benedikz J, Thorsteinsdottir U, Gulcher J, Kong A, Stefansson K. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 2009; 41: 277-9.

Stern J. Update on tic disorders and Tourette syndrome. *Paediatrics and Child Health* 2010; 20: 411-5.

Taylor SM, Shmon CL, Adams VJ, Mickelson JR, Patterson EN, Shelton GD. Evaluations of labrador retrievers with exercise-induced collapse, including response to a standardized strenuous exercise protocol. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009; 45: 3-13.

Thier S, Lorenz D, Nothnagel M, Stevanin G, Durr A, Nebel A, Schreiber S, Kuhlenbaumer G, Deuschl G, Klebe S. LINGO1 polymorphisms are associated with essential tremor in Europeans. *Mov Disord* 2010; 25: 717-23.

Thornburg LP. Histomorphological and immunohistochemical studies of chronic active hepatitis in Doberman Pinschers. *Vet Pathol* 1998; 35: 380-5.

Tidholm A, Jonsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 544-50.

Trotter EJ, De Lahunta A, Geary JC, Brasmer TH. Caudal cervical vertebral malformation-malarticulation in Great Danes and Doberman Pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 1976; 168: 917-30.

Twedt DC. Reactive hepatopathies and chronic hepatitis in the dog. *Vet Q* 1998; 20: 46-7.

Valente EM, Brancati F, Caputo V, Graham EA, Davis MB, Ferraris A, Breteler MM, Gasser T, Bonifati V, Bentivoglio AR, De Michele G, Durr A, Cortelli P, Filla A, Meco G, Oostra BA, Brice A, Albanese A, Dallapiccola B, Wood NW. PARK6 is a common cause of familial parkinsonism. *Neurological Sciences* 2002; 23 Suppl 2: S117-8.

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MMK, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004; 304: 1158-60.

Van den Ingh TS, Rothuizen J, Cupery R. Chronic active hepatitis with cirrhosis in the Doberman pinscher. *Vet Q* 1988; 10: 84-9.

Van der Walt JM, Nouredine MA, Kittappa R, Hauser MA, Scott WK, McKay R, Zhang F, Stajich JM, Fujiwara K, Scott BL, Pericak-Vance MA, Vance JM, Martin ER. Fibroblast growth factor 20 polymorphisms and haplotypes strongly influence risk of Parkinson disease. *American Journal of Human Genetics* 2004; 74: 1121-7.

Van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, Galjaard RJ, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJ, Testers L, Breedveld GJ, Horstink M, Sandkuijl LA, van Swieten JC, Oostra BA, Heutink P. Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *American Journal of Human Genetics* 2001; 69: 629-34.

Van Poucke M, Vanhaesebrouck AE, Peelman LJ, Van Ham L. Experimental validation of in silico predicted KCNA1, KCNA2, KCNA6 and KCNQ2 genes for association studies of peripheral nerve hyperexcitability syndrome in Jack Russell Terriers. *Neuromuscul Disord* 2012;

VanGundy TE. Disc-associated wobbler syndrome in the Doberman pinscher. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1988; 18: 667-96.

Vanhaesebrouck AE, Van Soens I, Poncelet L, Duchateau L, Bhatti S, Polis I, Diels S, Van Ham L. Clinical and electrophysiological characterization of myokymia and neuromyotonia in Jack Russell Terriers. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 882-9.

Vilariño-Güell C, Ross OA, Wider C, Jasinska-Myga B, Cobb SA, Soto-Ortolaza AI, Kachergus JM, Keeling BH, Dachsel JC, Melrose HL, Behrouz B, Wszolek ZK, Uitti RJ, Aasly JO, Rajput A, Farrer MJ. LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2010; 16: 109-11.

Vite CH, Cozzi F, Rich M, Klide AK, Volk SW, Lombardo R. Myotonic myopathy in a miniature Schnauzer: case report and data suggesting abnormal chloride conductance across the muscle membrane. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 394-7.

Waddy HM, Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD. A genetic study of idiopathic focal dystonias. *Ann Neurol* 1991; 29: 320-4.

Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007; 27: 494-506.

Wallesch CW. [Tremor as a psychogenic symptom - a challenge for neurologists]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008; 76: 639-40.

Wang L, Simpson HB, Dulawa SC. Assessing the validity of current mouse genetic models of obsessive-compulsive disorder. *Behav Pharmacol* 2009; 20: 119-33.

Wang L, Guo JF, Nie LL, Luo L, Zuo X, Shen L, Jiang H, Yan XX, Xia K, Pan Q, Tang BS. Case-control study of the UCH-L1 S18Y variant in sporadic Parkinson's disease in the Chinese population. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 541-4.

Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease--Part 3: Neuropsychiatric symptoms. *Am J Manag Care* 2008; 14: S59-69.

Weiss HJ, Turitto VT, Baumgartner HR. Effect of shear rate on platelet interaction with subendothelium in citrated and native blood. I. Shear rate--dependent decrease of adhesion in von Willebrand's disease and the Bernard-Soulier syndrome. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 750-64.

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010a; 24: 533-8.

Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 843-9.

Wess G, Schulze A, Geraghty N, Hartmann K. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. *J Vet Intern Med* 2010c; 24: 367-71.

Wess G, Maurer J, Simak J, Hartmann K. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010d; 24: 1069-76.

Wess G, Butz V, Mahling M, Hartmann K. Evaluation of N-terminal pro-B-type

natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Am J Vet Res* 2011; 72: 642-9.

Wessmann A, Goedde T, Fischer A, Wohlsein P, Hamann H, Distl O, Tipold A. Hereditary ataxia in the Jack Russell Terrier--clinical and genetic investigations. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 515-21.

Whaley NR, Putzke JD, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 333-9.

Wiese JA, Gentry LR, Menezes AH. Bobble-head doll syndrome: Review of the pathophysiology and CSF dynamics. *Pediatr Neurol* 1985a; 1: 361-6.

Wiese JA, Gentry LR, Menezes AH. Bobble-head doll syndrome: review of the pathophysiology and CSF dynamics. *Pediatr Neurol* 1985b; 1: 361-6.

Wijnberg ID, Owczarek-Lipska M, Sacchetto R, Mascarello F, Pascoli F, Grunberg W, van der Kolk JH, Drogemuller C. A missense mutation in the skeletal muscle chloride channel 1 (CLCN1) as candidate causal mutation for congenital myotonia in a New Forest pony. *Neuromuscul Disord* 2011;

Wright F, Rest JR, Palmer AC. Ataxia of the Great Dane caused by stenosis of the cervical vertebral canal: comparison with similar conditions in the Basset Hound, Doberman Pinscher, Ridgeback and the thoroughbred horse. *Vet Rec* 1973; 92: 1-6.

Zamponi N, Rychlicki F, Trignani R, Polonara G, Ruggiero M, Cesaroni E. Bobble head doll syndrome in a child with a third ventricular cyst and hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 350-4.

Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atares B, Llorens V, Gomez Tortosa E, del Ser T,



Munoz DG, de Yebenes JG. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55: 164-73.

Zetterstrom RH, Solomin L, Jansson L, Hoffer BJ, Olson L, Perlmann T. Dopamine neuron agenesis in *Nurr1*-deficient mice. *Science* 1997; 276: 248-50.

Zhang B, Li SB. Cine-PC MR in assessment of cerebrospinal fluid velocity in the aqueduct of the midbrain correlated with intracranial pressure--initial study. *Medical Hypotheses* 2012; 78: 227-30.

Zhang J, Hattori N, Leroy E, Morris HR, Kubo SI, Kobayashi T, Wood NW, Polymeropoulos MH, Mizuno Y. Association between a polymorphism of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) gene and sporadic Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2000; 6: 195-7.

Zhang ZJ, Burgunder JM, An XK, Wu Y, Chen WJ, Zhang JH, Wang YC, Xu YM, Gou YR, Yuan GG, Mao XY, Peng R. Lack of evidence for association of a UCH-L1 S18Y polymorphism with Parkinson's disease in a Han-Chinese population. *Neurosci Lett* 2008; 442: 200-2.

Zimprich A, Asmus F, Leitner P, Castro M, Bereznai B, Homann N, Ott E, Rutgers AW, Wieditz G, Trenkwalder C, Gasser T. Point mutations in exon 1 of the *NR4A2* gene are not a major cause of familial Parkinson's disease. *Neurogenetics* 2003; 4: 219-20.

Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in *LRRK2* cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44: 601-7.

Zoons E, Booij J, Nederveen AJ, Dijk JM, Tijssen MA. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia-A review. *Neuroimage* 2011; 56: 1011-20.

## VIII. ANHANG

### Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

1

Sämtliche Angaben und die uns zur Verfügung gestellten Daten werden zu jedem Zeitpunkt streng vertraulich behandelt, d. h. Sie und Ihr Hund bleiben **anonym**! Der Fragebogen besteht hauptsächlich aus „Ankreuz-Fragen“. Bitte den Rest in **gut leserlicher Blockschrift** ausfüllen.

**Bitte füllen Sie den Fragebogen vollständig aus! Wenn einzelne Fragen nicht beantwortet werden können (z. B. weil eine passende Auswahlantwort fehlt oder weil Sie sich an bestimmte Daten nicht mehr erinnern können), tragen Sie bitte nichts ein! Ggf. können solche Fragen im Nachhinein noch einmal telefonisch geklärt werden.**

Bitte teilen Sie uns mit, – solange die Studie läuft (voraussichtlich bis Anfang 2011) – wenn sich Veränderungen, z. B. im Zustand Ihres Hundes, im Verlauf des Kopftremorsyndroms oder in der Therapie ergeben.

Dies ist sehr wichtig, um über die Fragebogen-Auswertung hinaus den aktuellen Stand in die Studie miteinbeziehen zu können.

Bitte lassen Sie uns auch dann möglichst vollständige Unterlagen zukommen, wenn Ihr Hund keine Symptome mehr zeigt oder bereits verstorben ist!

Sollten Sie Fragen haben, oder Hilfe beim Ausfüllen des Fragebogens benötigen, so erreichen Sie uns unter folgenden Kontaktdaten. Bitte senden Sie uns den ausgefüllten Fragebogen an eine der folgenden Adressen zurück:

Martina Wolf  
Tierärztin Neurologie

PD Dr. Andrea Fischer  
Oberärztin Neurologie  
Diplomate ACVIM (Neurologie)

Tel: +49(0)170/6221026  
+49(0)89 2180 2650

Fax: +49(0)89 2180 6240

Email: [dobermann.kopftremor@gmx.de](mailto:dobermann.kopftremor@gmx.de)

Adresse:  
Martina Wolf  
Neurologie  
Medizinische Kleintierklinik  
Veterinärstrasse 13  
80539 München



Website: <http://www.med.vetmed.uni-muenchen.de/forschung/studien/headbobbing/index.html>

Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

2

### 1. Allgemeine Angaben:

1.1. Datum:

1.2. Name des Besitzers:

1.3. Adresse:

1.4. Telefon/Mobil:

1.5. Email:

1.6. Züchten Sie selbst Dobermänner?

Ja ☐ Nein ☐

1.7. Sollten Sie eine Homepage haben, wie lautet diese?

1.8. Wie viele Dobermänner besitzen Sie aktuell?

1.9. Wie lautet der Name Ihres Tierarztes/Ihrer Tierklinik?

1.9.1. Adresse:

1.9.2. Telefon:

1.10. Sind Sie einverstanden, dass wir bei medizinischen Rückfragen mit  
Ihrem Tierarzt Kontakt aufnehmen?

Ja ☐ Nein ☐



Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

3

### 2. Allgemeine Informationen über Ihren Hund:

2.1. Rufname:

2.2. Züchtername:

2.3. Hat Ihr Hund Papiere bzw. einen Abstammungsnachweis?(bitte zusenden)

Ja ☐

Nein ☐

2.4. Ist Ihr Hund bei einem Zuchtverband gemeldet?

Ja ☐

Nein ☐

Wenn Ja:

2.4.1. Zuchtverband:

2.4.2. Registrierter Name des Hundes:

2.4.3. Zuchtbuchnummer:

### 2.5. Freiwillige Angaben zum Züchter

2.5.1. Name des Züchters:

2.5.2. Adresse:

2.5.3. Telefon:

2.5.4. Zwinger:

2.6. Wie viele Welpen waren in dem Wurf?

2.7. Ist dies Ihr erster Hund?

Ja ☐

Nein ☐

Wenn Nein:

Wie viele Hunde hatten Sie schon?



Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

4

### 2.8. Wie alt war Ihr Hund als Sie ihn bekommen haben?

### 2.9. Geburtsdatum:

### 2.10. Geburtsort:

### 2.11. Anzahl der Vorbesitzer? (ohne den Züchter)

### 2.12. Chip-Nummer? (falls vorhanden)

### 2.13. Fellfarbe:

### 2.14. Ist Ihr Hund kupiert?

Ja ☐Nein ☐

#### Wenn Ja:

Nur Ohren ☐Nur Rute ☐Ohren und Rute ☐

### 2.15. Geschlecht:

Weiblich ☐Männlich ☐

### 2.16. Ist Ihr Hund kastriert?

Ja ☐Nein ☐

#### Wenn Ja:

#### 2.16.1. Ungefährs Datum der Kastration:

#### 2.16.2. Ungefährs Alter bei Kastration:

#### Bei Hündinnen

2.16.3. Vor der 1. Läufigkeit ☐2.16.4. Nach der 1. Läufigkeit ☐2.16.5. Nach der 2. Läufigkeit ☐2.16.6. Nach mehreren Läufigkeiten ☐

Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

5

### 2.17. Hat Ihr Rüde/Ihre Hündin Nachkommen?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn Ja: Wie viele Würfe?

### 2.18. Ist Ihr Hund ein Arbeitshund oder aktiv im Sport?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn Ja: Tätigkeit:

### 2.19. Wo lebt Ihr Hund überwiegend?

Drinne ☐ Draußen ☐

### 2.20. Wie viele Stunden am Tag ist Ihr Hund unter Beobachtung?

Bis 5 Stunden ☐ 5 – 10 Stunden ☐  
10 – 20 Stunden ☐ 20 – 24 Stunden ☐

### 2.21. Lebt Ihr Hund noch?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn Nein: Ist Ihr Hund natürlich gestorben oder wurde er eingeschläfert?

Natürlicher Tod ☐ Eingeschläfert ☐

Wenn natürlicher Tod: Woran ist er gestorben?

Wenn eingeschläfert: Warum ist er eingeschläfert worden?

2.21.1. Ungefährs Todesdatum?

2.21.2. Alter bei Tod?



Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

6

### 2.22. Wie würden Sie den Charakter Ihres Hundes beschreiben? (Mehrfachnennung möglich)

- |                 |                          |            |                          |
|-----------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| Temperamentvoll | <input type="checkbox"/> | Dominant   | <input type="checkbox"/> |
| Freundlich      | <input type="checkbox"/> | Anhänglich | <input type="checkbox"/> |
| Ruhig           | <input type="checkbox"/> | Nervös     | <input type="checkbox"/> |
| Zurückhaltend   | <input type="checkbox"/> | Ängstlich  | <input type="checkbox"/> |
| Aggressiv       | <input type="checkbox"/> | Verspielt  | <input type="checkbox"/> |

### 2.23. Welche Ausbildung hat Ihr Hund? (Mehrfachnennung möglich)

- |             |                          |                          |                          |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Keine       | <input type="checkbox"/> | Welpenspielgruppe        | <input type="checkbox"/> |
| Hundeschule | <input type="checkbox"/> | Alles selbst beigebracht | <input type="checkbox"/> |

### 2.24. Wie schätzen Sie den Gehorsam Ihres Hundes ein?

- |          |                          |               |                          |
|----------|--------------------------|---------------|--------------------------|
| Keinen   | <input type="checkbox"/> | Sehr schlecht | <input type="checkbox"/> |
| Schlecht | <input type="checkbox"/> | Mittel        | <input type="checkbox"/> |
| Gut      | <input type="checkbox"/> | Sehr gut      | <input type="checkbox"/> |

### 2.25. Wie reagieren Sie auf Fehlverhalten Ihres Hundes? (Mehrfachnennung möglich)

- |           |                          |                       |                          |
|-----------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Gar nicht | <input type="checkbox"/> | Ignorieren des Hundes | <input type="checkbox"/> |
| Ablenken  | <input type="checkbox"/> | Erschrecken           | <input type="checkbox"/> |
| Beruhigen | <input type="checkbox"/> | Schimpfen             | <input type="checkbox"/> |

Bestrafen, wie:

### 2.26. Ist Ihr Hund sehr anhänglich?

- Ja ☐      Nein ☐

Wenn Ja:

Inwiefern?



### 2.27. Wieviel Stunden am Tag beschäftigen Sie sich mit Ihrem Hund?




Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

7

### 2.28. Wie lange gehen Sie täglich mit ihm spazieren? (inkl. sportliche Aktivitäten)


### 2.29. Zeigt/Zeigte Ihr Hund schon einmal eines der folgenden Verhalten? (Mehrfachnennung möglich)

**In welcher Häufigkeit?** (bitte in blaue Spalte eintragen  
z.B. täglich, wöchentlich, 1 X Monat, etc.)

	Ja	Nein	Häufigkeit
<i>Im Kreis laufen</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<i>Eigenen Schwanz jagen</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<i>Flanken beißen, saugen, lecken</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<i>Starkes Pfoten lecken</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<i>Starkes Lecken, Besaugen sonstiger Körperstellen</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<i>Absichtliches Urinieren in der Wohnung (nicht Welpen)</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<i>Grundloses, abnormales Bellen</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<i>Saugen an Gegenständen (z.B. Decke)</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

*Sonstiges auffälliges Verhalten:*


### 2.30. Neigt/Neigte Ihr Hund dazu Fremdkörper zu fressen? (z.B. Teppich, Steine, kleine Gegenstände)

Ja ☐      Nein ☐      Manchmal ☐

### 2.31. Fütterung:

2.31.1. Futtermarke und Menge pro Tag?

2.31.2. Wechseln Sie manchmal die Futtermarke?

Ja ☐      Nein ☐

2.31.3. Frühere Futtermarken?



Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

8

2.31.4. Geben Sie irgendwelche Zusatzstoffe?

Ja ☐

Nein ☐

Manchmal ☐

Wenn Ja: Welche?

2.31.5. Geben Sie zwischendurch Leckerlis

Ja ☐

Nein ☐

Manchmal ☐

Wenn Ja: Welche?



Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

9

### 3. Spezielle Fragen zum Kopftremor („head bobbing“):

#### 3.1. Wie würden Sie die Kopfbewegungen beschreiben?

Wackeln ☐Zittern ☐Schütteln ☐Nicken ☐Schlagen ☐

Sonstiges:

#### 3.2. Wie sehen die Kopfbewegungen aus? (welche Richtung)

Vertikal (wie JA) ☐Horizontal (wie NEIN) ☐Wechselnd ☐

Sonstiges:

#### 3.3. Wie lange dauern die Kopfbewegungen durchschnittlich an? (ohne sie zu unterbrechen)

Bis 1 Minute ☐1 – 3 Minuten ☐3 – 5 Minuten ☐Über 5 Minuten ☐

#### 3.4. Haben die Kopfbewegungen schon einmal länger als 5 Minuten angehalten?

Ja ☐Nein ☐Wenn Ja:

Wie lange war das Maximum?

#### 3.5. Gibt es Tage an denen die Kopfbewegungen mehr als 1 Mal aufgetreten sind?

Ja ☐Nein ☐Wenn Ja:

Wie oft maximal am Tag?

#### 3.6. Treten/Traten die Kopfbewegungen meist nur 1 Mal oder öfter am Tag auf?

Nie öfter als 1 Mal ☐Meist nur 1 Mal ☐Meist mehrmals ☐Immer mehrmals ☐

#### 3.7. Wann sind die Kopfbewegungen zum letzten Mal aufgetreten?




Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

10

### 3.8. Wann hat Ihr Hund die Kopfbewegungen zum ersten Mal gezeigt?

Ungefähres Alter:

Ungefähres Datum:

### 3.9. An wie vielen Tagen sind die Kopfbewegungen bisher aufgetreten?

### 3.10. Wie häufig treten die Kopfbewegungen ungefähr auf? (z.B. täglich, wöchentlich, jeden Monat, alle X Monate)

### 3.11. Wie lang war der bisher größte Abstand zwischen 2 auftretenden Kopfbewegungen?

Tage ☐

Wochen ☐

Monate ☐

Jahre ☐

Wie lange genau?

### 3.12. Gibt es einen Zeitraum in dem die Kopfbewegungen besonders gehäuft aufgetreten sind?

Ja ☐

Nein ☐

Wenn Ja:

Wann?

### 3.13. Haben Sie Aufzeichnungen über das Auftreten der Kopfbewegungen geführt? (wenn Ja bitte mitschicken, wenn Nein bitte in Zukunft eine Art „Anfallskalender“ führen mit Datum und Häufigkeit am Tag)

Ja ☐

Nein ☐

### 3.14. Treten die Kopfbewegungen zu einer bestimmten Jahreszeit gehäuft auf?

Ja ☐

Nein ☐

Kann ich nicht sagen ☐

Wenn Ja:

Frühling ☐

Sommer ☐

Herbst ☐

Winter ☐

### 3.15. Häufen sich die Kopfbewegungen bei einer bestimmten Wetterlage?

Ja ☐

Nein ☐

Kann ich nicht sagen ☐

Wenn Ja:

Hitze ☐

Sonnig ☐

Drückend/Schwül ☐

Kälte ☐

Regnerisch ☐

Gewitter ☐

Sonstiges:




Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

11

### 3.16. Treten die Kopfbewegungen zu einer bestimmten Tageszeit gehäuft auf?

Ja ☐      Nein ☐      Kann ich nicht sagen ☐

Wenn Ja:

Zu welcher Tageszeit?

Morgens ☐      Mittags ☐      Nachmittags ☐  
Abends ☐      Nachts ☐

Sonstiges:

### 3.17. Ist das Auftreten der Kopfbewegungen mit bestimmten Situationen assoziiert? (entsprechende Prozente ankreuzen)

Nach welchem Zeitraum der oben genannten Situationen treten die Kopfbewegungen auf? (bitte in blaue Spalte eintragen

z.B. sofort, gleicher Tag, eine Woche danach, 1 Monat danach, etc.)

	0-10%	10-30%	30-50%	50-70%	70-90%	90-100%	Nach welcher Zeit
Stress	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Aktivität/Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Läufigkeit/Sexuelle Aktivität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ruhe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Betteln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Impfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Fütterung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Futterumstellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Vorausgehende Krankheit (Fieber)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ohne Assoziation (Grundlos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Sonstiges:

### 3.18. Gab es Ihrer Meinung nach einen bestimmten Auslöser für die Kopfbewegungen?

Ja ☐      Nein ☐

Wenn Ja:

Welchen?


Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

12

### 3.19. Gab es einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Kopfbewegungen und einem der nachfolgend aufgeführten Punkte bei Ihnen?

Umzug?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Umbau/Renovierung?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Ein-/Auszug von Personen?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Geburt eines Kindes?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Neue Arbeitszeiten?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Einzug weiterer Haustiere?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Sonstiges, und zwar:


### 3.20. Gab es einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Kopfbewegungen und einem der nachfolgend aufgeführten Punkte bei Ihrem Hund?

Besitzerwechsel?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Trennung/Verlust von Bezugspersonen?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Trennung/Verlust von Geschwistern des Tieres?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Trennung/Verlust von Mutter, Vater des Tieres?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Trennung/Verlust von sonstigen Gefährten?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Tierheim/Tierpensionsaufenthalt?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Tierarztbesuch (e)?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Traumatische Erlebnisse (z.B. Beinahe-/Unfall)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Traumatische Erlebnisse (z.B. Gewitter, Schuss)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Sonstiges, und zwar:


### 3.21. Geben Sie die Häufigkeit der Kopfbewegungen pro Sekunde an:

ca.:



Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

13

### 3.22. Haben Sie eine Videoaufzeichnung der Kopfbewegung?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn Ja: Können Sie mir diese zukommen lassen? (per Mail oder CD senden)

Ja ☐ Nein ☐ schon zugesendet ☐

Wenn Nein: Können Sie versuchen eine aufzunehmen?

Ja ☐ Nein ☐

### 3.23. In welcher Körperhaltung treten die Kopfbewegungen bevorzugt auf?

	0- 10%	10- 30%	30- 50%	50- 70%	70- 90%	90- 100%
Im Liegen	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Im Sitzen	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Im Stehen	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
In Bewegung	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Wenn im Liegen: Wie ist die Haltung des Kopfes?

Hoch/Erhaben ☐ Am Boden ☐ Beides ☐

Sonstiges:


### 3.24. Welche Körperpartien sind betroffen?

Nur Kopf ☐ Kopf und Nacken ☐

Sonstige Körperteile:


### 3.25. Zeigt Ihr Hund dabei auffallende Bewegungen der Gliedmaßen?

(Rudern, Zittern, Zucken, Schlagen)

Ja ☐ Nein ☐ Manchmal ☐ Schon vorgekommen ☐

### 3.26. Ist Ihr Hund dabei ansprechbar bzw. reagiert er auf Sie während die Kopfbewegungen auftreten?

Ja ☐ Nein ☐ Meistens ☐

### 3.27. Haben Sie das Gefühl, dass die Kopfbewegungen Ihren Hund beeinträchtigen?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn Ja: Inwiefern?



Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

14

### 3.28. Zeigt/Zeigte Ihr Hund während der Kopfbewegungen besonders auffallende Augenbewegungen?

Ja ☐      Nein ☐      Schon vorgekommen ☐

Wenn Ja:

Welche?

Starr ☐      Schnell ☐      Langsam ☐

Sonstige:

### 3.29. Zeigt/Zeigte Ihr Hund zeitweise eine besondere Haltung des Kopfes?

Ja ☐      Nein ☐      Schon vorgekommen ☐

Wenn Ja:

Welche?

Kopfschiefhaltung (aus Hundesicht gesehen) ☐

Nach rechts ☐

Nach links ☐

Kopfhaltung

Nach oben ☐

Nach unten ☐

Kopfhaltung zur Seite (aus Hundesicht gesehen) ☐

Nach rechts ☐

Nach links ☐

Sonstige:

### 3.30. Gähnt Ihr Hund vermehrt während der Kopfbewegungen?

Ja ☐      Nein ☐      Manchmal ☐      Kann ich nicht beurteilen ☐

### 3.31. Können Sie einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Kopfbewegungen und der Haltung des Halses vor dem Auftreten feststellen?

Ja ☐      Nein ☐

Wenn Ja:

Bitte kurz beschreiben

### 3.32. Sonstiges auffälliges Verhalten während der Kopfbewegungen?


Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

15

### 3.33. Treten die Kopfbewegungen im Zusammenhang mit der Fütterung auf?

Ja ☐    Nein ☐    Manchmal ☐    Kann ich nicht beurteilen ☐

Wenn Ja:

Vor der Fütterung ☐    Nach der Fütterung ☐

### 3.34. In welcher Gefühlslage Ihres Hundes treten die Kopfbewegungen auf?

Entspannt ☐    Aufgeregt ☐    Ängstlich ☐    Erschöpft ☐

Unabhängig von der Gefühlslage ☐

Sonstige:


### 3.35. In welchem Zustand treten die Kopfbewegungen meistens auf?

	0- 10%	10- 30%	30- 50%	50- 70%	70- 90%	90- 100%
Beim Einschlafen	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Im Tiefschlaf	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Beim Aufwachen	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Im wachen Zustand	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Kann ich nicht beurteilen ☐

### 3.36. Leidet/Litt Ihr Hund zeitweise unter Gleichgewichtsstörungen?

Ja ☐    Nein ☐    Kann ich nicht beurteilen ☐

### 3.37. Zeigt/Zeigte Ihr Hund zeitweise einen veränderten Gang?

(Mehrfachnennung möglich)

Ja ☐    Nein ☐    Kann ich nicht beurteilen ☐

Wenn Ja:

Fallen ☐    Taumeln ☐    Lahmheit ☐    Kreisbewegungen ☐

Zwang-/Drangwandern ☐    Übertriebener Gang ☐

Sonstiges:



Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

16

### 3.38. Leidet/Litt Ihr Hund unter epileptischen Anfällen?

Ja ☐ Nein ☐ Kann ich nicht beurteilen ☐

Wenn Ja:

Treten die epileptischen Anfälle im Zusammenhang mit den Kopfbewegungen auf?

Ja ☐ Nein ☐ Manchmal ☐

Sonstiges:


Wie sehen die epileptischen Anfälle aus? (Kot-, Urinverlust, Seitenlage, Ruderbewegungen, Speicheln?) Bitte kurz beschreiben.


### 3.39. Verliert/Verlor Ihr Hund während den Kopfbewegungen Urin und/oder Kot?

Ja ☐ Nein ☐ Manchmal ☐ Schon vorgekommen ☐

### 3.40. Speichelt/Speichelte Ihr Hund während der Kopfbewegungen?

Ja ☐ Nein ☐ Manchmal ☐ Schon vorgekommen ☐

Wenn Ja:

Wie oft?


### 3.41. Zeigt Ihr Hund vor dem Auftreten der Kopfbewegungen ein verändertes Verhalten bzw. können Sie das Auftreten vorhersagen?

Ja ☐ Nein ☐ Manchmal ☐

Wenn Ja:

Wie äußert sich dies und wie lange dauert es dann bis die Kopfbewegungen auftreten?



Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

17

### 3.42. Ist Ihr Hund nach dem Auftreten der Kopfbewegungen verändert?

Ja ☐Nein ☐Manchmal ☐Wenn Ja:

Inwiefern?


### 3.43. Was macht Ihr Hund direkt nach dem Verschwinden der Kopfbewegungen?


### 3.44. Haben Sie im Zusammenhang mit den Kopfbewegungen Übelkeit oder Erbrechen beobachtet?

Ja ☐Nein ☐Manchmal ☐Schon vorgekommen ☐

### 3.45. Stoppen die Kopfbewegungen beim Ablegen des Kopfes? (z.B. Boden, Schoß)

Ja ☐Nein ☐Manchmal ☐Schon vorgekommen ☐

### 3.46. Lassen sich die Kopfbewegungen durch bestimmte Aktionen unterbrechen?

Ja ☐Nein ☐Habe ich noch nie versucht ☐Wenn Ja:

Wodurch?

Futtergabe/Leckerli ☐Ansprechen ☐Streicheln ☐Aufstehen, Laufen ☐Gassi gehen ☐

Sonstiges:


### 3.47. Lassen sich die Kopfbewegungen jedes Mal unterbrechen?

Ja ☐Nein ☐Kann ich nicht beurteilen ☐Wenn Nein:

Wann nicht und zu wie viel Prozent nicht?



Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

18

### 3.48. Treten die Kopfbewegungen danach sofort wieder auf?

Ja ☐    Nein ☐    Manchmal ☐    Kann ich nicht beurteilen ☐

### 3.49. Falls Ihr Hund kastriert ist:

3.49.1. Wurde Ihr Hund erst nach dem ersten Auftreten der Kopfbewegungen kastriert?

Ja ☐    Nein ☐

Wenn Ja:

3.49.2. Hat sich nach der Kastration die Häufigkeit des Auftretens der Kopfbewegungen verändert?

Ja, die Häufigkeit ging deutlich zurück ☐  
Ja, die Häufigkeit ging etwas zurück ☐  
Die Kastration hatte keinen Einfluss ☐  
Die Kastration erhöhte die Häufigkeit ☐  
Kann ich nicht beurteilen ☐

3.49.3. Hat sich die Stärke der Kopfbewegungen nach der Kastration verändert?

Ja, die Kopfbewegungen wurden leichter ☐  
Nein, die Kastration hatte keinen Einfluss auf den Schweregrad ☐  
Ja, die Kopfbewegungen wurden noch stärker ☐  
Kann ich nicht beurteilen ☐

### 3.50. Haben Sie noch andere Hunde?

Ja ☐    Nein ☐

### 3.51. Zeigen diese auch die Kopfbewegungen?

Ja ☐    Nein ☐

Wenn Ja:

Welche Rasse?

### 3.52. Haben Sie den Eindruck, dass die Kopfbewegungen familiär gehäuft auftreten?

Ja ☐    Nein ☐    Noch nie damit beschäftigt ☐



Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

19

**3.53. Gibt es Vater, Mutter, Geschwister, Nachkommen oder andere Verwandte Ihres Hundes, bei denen die Kopfbewegungen auch auftreten/aufgetreten sind?**

Ja ☐

Nein ☐

Ist mir trotz Recherche nicht bekannt ☐

Ich habe mich nie mit dieser Frage beschäftigt ☐

Wenn Ja: (freiwillig, Angaben werden **anonym** behandelt!)

Bitte nennen Sie, soweit bekannt, den offiziellen registrierten Namen, den Verwandtschaftsgrad und den derzeitigen Besitzer dieses/dieser Hunde(s)!




Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

20

### 3.54. Vorerkrankungen:

3.54.1. Ist bei Ihrem Hund eine der folgenden Erkrankungen bekannt/diagnostiziert worden? (bitte angeben falls dies noch nicht untersucht wurde!)

Von Willebrandt Faktor Mangel	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
DCM (Herzerkrankung)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Narkolepsie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Wobbler	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Vestibular Syndrom	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Kleinhirnerkrankungen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Epilepsie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Ohrerkrankungen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Demodikose (Milben)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Gelenkserkrankungen (HD, ED)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Bandscheibenvorfall	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Schilddrüsenunterfunktion	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Magendrehung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Augenerkrankungen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Taubheit	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Dancing Doberman Disease	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>
Muskel-, Nervenerkrankungen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Nicht untersucht <input type="checkbox"/>

Wenn Ja: Wie wurde die Diagnose gestellt?



Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

21

3.54.2. Wie lautet der Name des Tierarztes/der Tierklinik durch die diese Diagnose gestellt wurde?  
(bitte angeben, wenn von Punkt 1.9 abweichend)

Klinikname:

Arzt:

Adresse:



Telefon:

Sind Sie einverstanden, dass wir für medizinische Rückfragen mit diesem Tierarzt Kontakt aufnehmen?

Ja ☐Nein ☐

### 3.55. Untersuchungen:

3.55.1. Welche Untersuchungen wurden bei Ihrem Hund bereits durchgeführt?

Blutbild

Ja ☐ Nein ☐Mir nicht bekannt ☐

Schilddrüsenwerte

Ja ☐ Nein ☐Mir nicht bekannt ☐

Ultraschall

Ja ☐ Nein ☐Mir nicht bekannt ☐

Röntgen

Ja ☐ Nein ☐Mir nicht bekannt ☐

Elektrodiagnostik

Ja ☐ Nein ☐Mir nicht bekannt ☐

MRT(Kernspintomographie)

Ja ☐ Nein ☐Mir nicht bekannt ☐

CT(Computertomographie)

Ja ☐ Nein ☐Mir nicht bekannt ☐

Liquor(Gehirnwasseruntersuchung)

Ja ☐ Nein ☐Mir nicht bekannt ☐

Neurologische Untersuchung

Ja ☐ Nein ☐Mir nicht bekannt ☐

Sonstige:






Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

22

### 3.55.2. Wurden bei den Untersuchungen Veränderungen festgestellt?

Ja ☐Nein ☐Mir nicht bekannt ☐Wenn Ja:

Welche Veränderung(en) wurde(n) festgestellt?

### 3.56. Therapie:

#### 3.56.1. Haben Sie einen Therapieversuch gegen die Kopfbewegungen gemacht?

Ja ☐Nein ☐Wenn Ja:

Womit?

Vitamin B Komplex

☐

Vitamin B 1

☐

Vitamin B 12

☐

Calcium

☐

Elektrolyte

☐

Antiepileptika (Luminal, DibroBe, sonstige)

☐

Zucker

☐

Homöopathika

☐

Karsivan

☐

Cortison

☐

Schmerzmittel

☐

Psychopharmaka

☐

Sonstige:


Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

23

Geben Sie bitte die Dosierungen der Medikamente an

Medikament:  Dosierung  /  x am Tag

Medikament:  Dosierung  /  x am Tag

Medikament:  Dosierung  /  x am Tag

Medikament:  Dosierung  /  x am Tag

3.56.2. Haben Sie das Gefühl, dass die medikamentöse Therapie etwas bewirkt hat?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn Ja:

Inwiefern?

3.56.3. Haben Sie sonstige nicht medikamentöse Therapieversuche unternommen?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn Ja:

Welche? (Ruhe, Akkupunktur, strengere Führung, Training u.s.w.)

3.56.4. Haben Sie das Gefühl, dass die nicht medikamentöse Therapie etwas bewirkt hat?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn Ja:

Inwiefern?


Vielen Dank!



## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

24

### 3.57. Haben Sie das Gefühl, dass sich das Auftreten der Kopfbewegungen verringern lässt?

Ja ☐Nein ☐Wenn Ja:

Wodurch?

### 3.58. Wie entwickelten sich die Kopfbewegungen allgemein bei Ihrem Hund?

Verbesserung (Häufigkeit ging zurück) ☐Verschlechterung (Häufigkeit nahm zu) ☐Gleichbleibend ☐

Sonstige:

### 3.59. Beschreiben Sie bitte, möglichst genau, den allgemeinen Verlauf der Häufigkeit der Kopfbewegungen: (bitte Zeiträume angeben)

Anfangs:

Verlauf:

Jetzt:


Vielen Dank!

## Fragebogen

„Head bobbing“ (Kopftremor) beim Dobermann  
(Medizinische Kleintierklinik LMU München)

25

**3.60. Beschreiben Sie bitte, möglichst genau, den allgemeinen Verlauf der Stärke/Schweregrad der Kopfbewegungen:** (bitte Zeiträume angeben)

*Anfangs:*


**Verlauf:**

Jetzt:


**Weitere Anmerkungen, die Sie uns in Bezug auf die Kopfbewegungen noch mitteilen möchten:**

[illegible]

Vielen Dank!



## IX. DANKSAGUNG

Mein Dank geht an Frau Prof Dr. Andrea Fischer für den Entschluss dieses noch gänzlich unerforschte Gebiet als Doktorarbeit anzubieten. Desweiteren möchte ich Ihr danken, dass Sie mir dieses tolle große Projekt überlies, mir große Freiräume gelassen hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herzlichst möchte ich mich auch bei Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann bedanken, für die Möglichkeit, dieses Projekt an Ihrem Lehrstuhl durchführen zu dürfen.

Ein ganz großer Dank geht auch an alle Mitarbeiter des neurologischen Services. Liebe Katrin, danke, dass du dein Wissen immer mit mir geteilt hast. Liebe Jutta danke, dass du mir bei meinen weiten Fahrten durch das schöne Deutschland finanziell etwas unter die Arme gegriffen hast. Liebe Britta, danke, dass du mir wieder gezeigt hast, dass es auch ein Leben außerhalb der Klinik geben muss. Liebe Velia, danke, dass man dich immer fragen konnte „wie du das damals gemacht hast“. Liebe Anni, danke, dass du immer zugehört hast wenn es auch mal was von der Seele zu reden gab. Lieber Cyrill, danke, dass du meine Grafiken kurz vor Einreichen der Publikation gerettet hast. Danke an euch alle, dass ich so eine schöne, lustige und lehrreiche Zeit mit euch verbringen durfte!!

Ein ganz großes Dankeschön geht auch an meinen Freund Hendrik, der all meine guten und schlechten Launen während der Doktorarbeit ausgehalten hat. Der mich auf diverse Fahrten durch ganz Deutschland begleitet hat und dabei selbst fast zum Tierarzt mutierte.

Und mein größter Dank geht an meine Eltern, die mir dieses tolle Studium und die Durchführung dieser Arbeit nicht nur finanziell ermöglichten, sondern immer einen schönen ruhiger Rückzugsort darstellten, falls mir mal wieder etwas über den Kopf wuchs. Auch waren sie mir sehr behilflich bei der Verfassung meiner Publikation und hatten das ein oder andere passende englische Wort noch auf Lager. Ohne die Überlassung Ihres Autos (das Schiff), wäre es mir nicht möglich gewesen meine Hunde zu untersuchen, insgesamt hat es mich ca. 35.000 Kilometer weit getragen.

Natürlich gilt mein Dank auch all den Hundebesitzern, die bereit waren all meine Fragen auszufüllen, zu beantworten und sich rege an der Studie beteiligten. Ohne

---

so viel Einsatz wären solche Studien nicht durchführbar. Ein besonderes Dankeschön geht auch an alle Züchter, die sehr bemüht waren mir möglichst vollständige Familiendaten zu liefern und alle Besitzer mit betroffenen Hunden an mich verwiesen haben.